

LIPID A ONE-SITE CARBOXYLIC ACID DERIVATIVE

Publication Number: 10-324694 (JP 10324694 A) , December 08, 1998

Inventors:

- MOCHIZUKI TAKASHI
- SHIOSAKI MASAO
- KURAKATA SHINICHI
- NISHIJIMA MASAHIRO

Applicants

- SANKYO CO LTD (A Japanese Company or Corporation), JP (Japan)

Application Number: 10-075581 (JP 9875581) , March 24, 1998

International Class (IPC Edition 6):

- C07H-015/26
- A61K-031/70
- A61K-031/70
- A61K-031/70
- A61K-031/70

JAPIO Class:

- 14.1 (ORGANIC CHEMISTRY--- Organic Compounds)
- 14.4 (ORGANIC CHEMISTRY--- Medicine)

JAPIO Keywords:

- R051 (PHARMACEUTICALS--- Anti-cancer Agents)

Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject new derivative consisting of a specific lipid A derivative, and useful as an immunopotentiator having macrophage-activating effect, antitumor agent, anti-inflammatory agent having macrophage activity inhibitory effect, or agent against autoimmune diseases.

SOLUTION: This new lipid A one-site carboxylic acid derivative (salt) is shown by formula I (R(sup 1) to R(sup 4) are each a 2-20C alkanoyl group optionally substituted with at least one group selected from (substituent group A); R(sup 5) is H or methyl; (substituent group A) comprises halogens, oxo, OH and 2-20C alkanoyloxy groups). This derivative has macrophage-activating effect, therefore being useful as an immunopotentiator or antitumor agent, or has macrophage activity inhibitory effect, therefore being useful as an anti-inflammatory agent, or agent against autoimmune diseases and septicemia. This derivative is obtained by reaction of a compound of formula II (R(sup 8) is phenyl, benzyl, etc.; R(sup 10) is a 7-11C aralkyloxycarbonyl or methyl) with a compound of formula III (Ph is phenyl) followed by deprotection and N-acylation.

JAPIO

© 2006 Japan Patent Information Organization. All rights reserved.

<http://toolkit.dialog.com/intranet/cgi/present?STYLE=1360084482&PRESENT=DB=347,AN=6041594,F...> 7/6/2006

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	F I	
C 0 7 H 15/26		C 0 7 H 15/26	
// A 6 1 K 31/70	ABD	A 6 1 K 31/70	ABD
	ABE		ABE
	ADU		ADU
	ADZ		ADZ
審査請求 未請求 請求項の数36 O L (全 30 頁)			

(21) 出願番号	特願平10-75581	(71) 出願人	000001856 三共株式会社 東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号
(22) 出願日	平成10年(1998)3月24日	(72) 発明者	望月 隆 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内
(31) 優先権主張番号	特願平9-71668	(72) 発明者	汐崎 正生 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内
(32) 優先日	平9(1997)3月25日	(72) 発明者	蔵方 慎一 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内
(33) 優先権主張国	日本 (J P)	(74) 代理人	弁理士 大野 彰夫 (外2名) 最終頁に続く

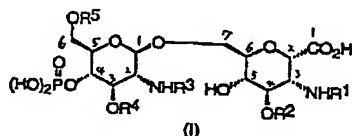
(54) 【発明の名称】 リピッドA 1位カルボン酸誘導体

(57) 【要約】

【課題】 内毒素以外の有用な活性を有する新規なリピッドA誘導体を見いだすことである。

【解決手段】 マクロファージ活性化作用を有し、免疫賦活剤又は抗腫瘍剤として有用な、または、マクロファージ活性抑制作用を有し、抗炎症剤、抗自己免疫疾患剤又は抗敗血症剤として有用な、下記式(1)で表される新規なリピッドA 1位カルボン酸誘導体を提供することができた。

【化1】

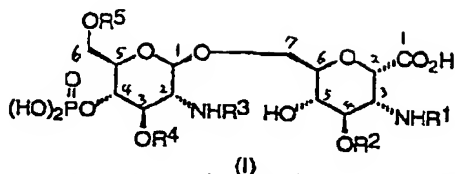


〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、ホルミル基；又は置換可 $C_2 - C_{20}$ アルカノイル基を示し、 R^5 は、水素原子又はメチル基を示す。〕

【特許請求の範囲】

【請求項1】一般式

【化1】



〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、同一又は異なって下記（置換基群A）から選択された一種以上の基で置換されていてもよい $C_2 - C_{20}$ アルカノイル基を示し、 R^5 は、水素原子又はメチル基を示し、（置換基群A）は、ハロゲン原子、オキシ基、水酸基、 $C_2 - C_{20}$ アルカノイルオキシ基を示す。〕で表わされる化合物又はその塩。

【請求項2】 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、同一又は異なって下記（置換基群 A_1 ）から選択された一種以上の基で置換されていてもよい $C_4 - C_{18}$ アルカノイル基を示し、（置換基群 A_1 ）は、塩素原子、フッ素原子、水酸基、 $C_4 - C_{18}$ アルカノイルオキシ基を示す請求項1に記載の化合物又はその塩。

【請求項3】 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、同一又は異なって下記（置換基群 A_2 ）から選択された一種以上の基で置換されていてもよい $C_8 - C_{16}$ アルカノイル基を示し、（置換基群 A_2 ）は、フッ素原子、水酸基、 $C_8 - C_{16}$ アルカノイルオキシ基を示す請求項1に記載の化合物又はその塩。

【請求項4】 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、同一又は異なって下記（置換基群 A_3 ）から選択されていてもよい $C_{12} - C_{14}$ アルカノイル基を示し、（置換基群 A_3 ）は、水酸基、 $C_{12} - C_{14}$ アルカノイルオキシ基を示す請求項1に記載の化合物又はその塩。

【請求項5】 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、置換基の位置が3位である $C_{12} - C_{14}$ アルカノイル基を示す請求項1に記載の化合物又はその塩。

【請求項6】 R^1 及び R^2 は、同一又は異なってミリストイル基、3-ヒドロキシラウロイル基又は3-ヒドロキシミリストイル基を示す請求項1に記載の化合物。

【請求項7】 R^1 及び R^2 は、3-ヒドロキシミリストイル基を示す請求項1に記載の化合物。

【請求項8】 R^3 及び R^4 は、同一又は異なって3-ラウロイルオキシラウロイル基、3-ラウロイルオキシミリストイル基、3-ミリストイルオキシラウロイル基又は3-ミリストイルオキシミリストイル基を示す請求項1に記載の化合物。

【請求項9】 R^3 及び R^4 は、同一又は異なって3-ミリストイルオキシミリストイル基を示す請求項1に記載の化合物。

【請求項10】 R^5 は、水素原子又はメチル基を示す請

求項1乃至9に記載の化合物。

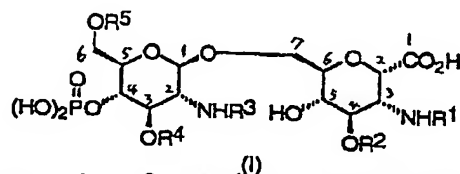
【請求項11】 R^5 は、メチル基を示す請求項1乃至9に記載の化合物。

【請求項12】2、6-アンヒドロ-[7-O- {2-デオキシ-2-O- { (R) -3-ドデカノイルオキシテトラデカナミド} -4-O-ホスホノ-3-O- { (R) -3-テトラデカノイルオキシテトラデカノイル} -β-D-グルコピラノシル} -3-デオキシ-3- { (R) -3-ヒドロキシテトラデカナミド} -4-O- (R) -3-ヒドロキシテトラデカノイル] -D-グリセロ-D-イド-ヘプトニン酸

【請求項13】2、6-アンヒドロ-[7-O- {2-デオキシ-2-O- { (R) -3-ドデカノイルオキシテトラデカナミド} -6-O-メチル-4-O-ホスホノ-3-O- { (R) -3-テトラデカノイルオキシテトラデカノイル} -β-D-グルコピラノシル} -3-デオキシ-3- { (R) -3-ヒドロキシテトラデカナミド} -4-O- { (R) -3-ヒドロキシテトラデカノイル} -D-グリセロ-D-イド-ヘプトニン酸。

【請求項14】一般式

【化2】



〔式中、 R^1 、 R^2 及び R^4 は、同一又は異なって下記（置換基群A）から選択された一種以上の基で置換されていてもよい $C_2 - C_{20}$ アルカノイル基を示し、 R^3 は、ホルミル基；又は $C_2 - C_{20}$ アルカノイル基を示し、 R^5 は、水素原子又はメチル基を示し、（置換基群A）は、ハロゲン原子、オキシ基、水酸基、 $C_2 - C_{20}$ アルカノイルオキシ基を示す。〕で表わされる化合物又はその塩。

【請求項15】 R^1 、 R^2 及び R^4 は、同一又は異なって下記（置換基群 A_1 ）から選択された一種以上の基で置換されていてもよい $C_4 - C_{18}$ アルカノイル基を示し、（置換基群 A_1 ）は、塩素原子、フッ素原子、水酸基、 $C_4 - C_{18}$ アルカノイルオキシ基を示す請求項14記載の化合物。

【請求項16】 R^1 、 R^2 及び R^4 は、同一又は異なって下記（置換基群 A_2 ）から選択された一種以上の基で置換されていてもよい $C_8 - C_{16}$ アルカノイル基を示し、（置換基群 A_2 ）は、フッ素原子、水酸基、 $C_8 - C_{16}$ アルカノイルオキシ基を示す請求項14記載の化合物。

【請求項17】 R^1 、 R^2 及び R^4 は、同一又は異なって下記（置換基群 A_3 ）から選択で置換されていてもよい $C_{12} - C_{14}$ アルカノイル基を示し、（置換基群 A_3 ）

は、水酸基； $C_{12}-C_{14}$ アルカノイルオキシ基を示す請求項14記載の化合物。

【請求項18】 R^1 、 R^2 及び R^4 は、置換基の位置が3位である $C_{12}-C_{14}$ アルカノイル基を示す請求項14に記載の化合物。

【請求項19】 R^1 及び R^2 は、同一又は異なってラウロイル基、ミリストイル基、3-ヒドロキシラウロイル基又は3-ヒドロキシミリストイル基を示す請求項14に記載の化合物。

【請求項20】 R^1 及び R^2 は、同一又は異なって3-ヒドロキシミリストイル基を示す請求項14に記載の化合物。

【請求項21】 R^4 は、3-ラウロイルオキシラウロイル基、3-ラウロイルオキシミリストイル基、3-ミリストイルオキシラウロイル基又は3-ミリストイルオキシミリストイル基を示す請求項14に記載の化合物。

【請求項22】 R^4 は、3-ミリストイルオキシミリストイル基を示す請求項14に記載の化合物。

【請求項23】 R^3 は、ホルミル基；又は C_2-C_{16} アルカノイル基を示す請求項14乃至22に記載の化合物。

【請求項24】 R^3 は、ホルミル基；又は C_2-C_{12} アルカノイル基を示す請求項14乃至22に記載の化合物。

【請求項25】 R^3 は、ホルミル基；又は C_2-C_8 アルカノイル基を示す請求項14乃至22に記載の化合物。

【請求項26】 R^3 は、ホルミル基；又は C_2-C_4 アルカノイル基を示す請求項14乃至22に記載の化合物。

【請求項27】 R^3 は、アセチル基又はプロピオニル基を示す請求項14乃至22に記載の化合物。

【請求項28】 R^3 は、アセチル基を示す請求項14乃至22に記載の化合物。

【請求項29】 R^5 は、水素原子又はメチル基を示す請求項14乃至28に記載の化合物。

【請求項30】 R^5 は、メチル基を示す請求項14乃至28に記載の化合物。

【請求項31】2、6-アンヒドロ-[7-O-(2-アセタミド-2-デオキシ-6-O-メチル-4-O-ホスホノ-3-O-(R)-3-テトラデカノイルオキシテトラデカノイル)-β-D-グルコピラノシル]-3-デオキシ-3-(R)-3-ヒドロキシデカナミド]-4-O-(R)-3-ヒドロキシデカノイル]-D-グリセロ-D-イド-ヘプトニン酸

【請求項32】2、6-アンヒドロ-[7-O-(2-アセタミド-2-デオキシ-6-O-メチル-4-O-ホスホノ-3-O-(R)-3-テトラデカノイルオキシテトラデカノイル)-β-D-グルコピラノシル]-3-デオキシ-3-(R)-テトラデカナミド]-4-O-テトラデカノイル]-D-グリセロ-D-イド-ヘプトニン酸

【請求項33】2、6-アンヒドロ-[7-O-(2-アセタミド-2-デオキシ-6-O-メチル-4-O-ホスホノ-3-O-(R)-3-テトラデカノイルオキシテトラデカノイル)-β-D-グルコピラノシル]-3-デオキシ-3-(R)-3-ヒドロキシテトラデカナミド]-4-O-(R)-3-ヒドロキシテトラデカノイル]-D-グリセロ-D-イド-ヘプトニン酸

【請求項34】2、6-アンヒドロ-[7-O-(2-アセタミド-2-デオキシ-4-O-ホスホノ-3-O-(R)-3-テトラデカノイルオキシテトラデカノイル)-β-D-グルコピラノシル]-3-デオキシ-3-(R)-3-ヒドロキシデカナミド]-4-O-(R)-3-ヒドロキシデカノイル]-D-グリセロ-D-イド-ヘプトニン酸

【請求項35】2、6-アンヒドロ-[7-O-(2-アセタミド-2-デオキシ-4-O-ホスホノ-3-O-(R)-3-テトラデカノイルオキシテトラデカノイル)-β-D-グルコピラノシル]-3-デオキシ-3-(R)-テトラデカナミド]-4-O-テトラデカノイル]-D-グリセロ-D-イド-ヘプトニン酸

【請求項36】2、6-アンヒドロ-[7-O-(2-アセタミド-2-デオキシ-4-O-ホスホノ-3-O-(R)-3-テトラデカノイルオキシテトラデカノイル)-β-D-グルコピラノシル]-3-デオキシ-3-(R)-3-ヒドロキシテトラデカナミド]-4-O-(R)-3-ヒドロキシテトラデカノイル]-D-グリセロ-D-イド-ヘプトニン酸

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本願発明は、マクロファージ活性化作用に基づいた免疫賦活作用又は抗腫瘍作用、もしくは、マクロファージ活性抑制作用に基づいた抗炎症作用、抗自己免疫疾患作用又は抗敗血症作用を有する、新規なリピッドA誘導体又はその塩に関する。

【0002】

【従来の技術】腸内細菌から得られたグラム陰性菌の細胞壁の最表層には菌体外に分泌されない毒成分（内毒素）が含まれており、この内毒素は、内毒素活性以外にも、生体の自己防衛にかかわる免疫アジュバント活性作用、マクロファージ活性化作用、マイトジェン活性作用、発熱作用、腫瘍壊死作用、抗体産生増強作用、TNF誘導作用等の多様な生物活性を示す。

【0003】かかる内毒素はリポ多糖よりなり、いわゆるリピッドAと称される部分が内毒素活性の活性中心であることが確認されている（井本等、テトラヘドロン・レターズ、26巻、1545（1985年））。

【0004】一方、リピッドA生合成前駆体として、モノサッカライドであるリピッドX、及びリピッドYが、E. coli変異株より分離され、これらもリピッドAと同様

の活性を示すことが明らかとなっている。

【0005】これらの結果から、上記の多様な活性のうち、有用な活性を有するリピッドA、X又はYの誘導体合成の試みが頻繁に行われるようになり、例えば、マクロファージ活性化作用に基づく免疫賦活作用又は抗腫瘍作用を有する誘導体の合成は、井本等〔テトラヘドロン・レターズ、26巻、1545頁（1985年）〕又は長谷川、木曾等、カーボハイドレート・リサーチ、162巻、127頁（1987年）〕によって行われている。また、例えば、マクロファージ活性抑制作用に基づく抗炎症作用、抗自己免疫疾患作用又は抗敗血症作用を有する誘導体の合成は、W. J. クリスト等〔サイエンス、268巻、80頁（1995年）〕又はJ. Am. Chem. Soc., 116巻、3637頁（1994年）〕によって行われているが、未だに満足すべき誘導体は得られていない。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】本発明者等の課題は上記した内毒素以外の有用な活性を有する新規リピッドA誘導体を見出すことである。

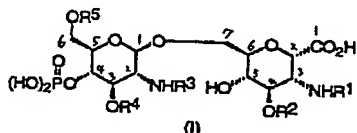
【0007】

【課題を解決するための手段】本発明者等は、上記課題を解決する為に鋭意努力した結果、リピッドA 1位カルボン酸誘導体のある系統の化合物にマクロファージ活性化作用を、また、他の系統の化合物にマクロファージ活性抑制作用を見出し本願発明を完成した。

【0008】即ち、本願発明の新規なリピッドA 1位カルボン酸誘導体は、一般式

【0009】

【化3】



【0010】〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、ホルミル基；同一又は異なって下記（置換基群A）から選択された一種以上の基で置換されていてもよい C_2-C_{20} アルカノイル基を示し、 R^5 は、水素原子又はメチル基を示し、（置換基群A）は、ハロゲン原子：オキシ基：水酸基：及び C_2-C_{20} アルカノイルオキシ基を示す〕で表わされるマクロファージ活性化作用を有する化合物又はその塩に関し、及び、〔式中、 R^1 、 R^2 及び R^4 は、同一又は異なって下記（置換基群A）から選択された一種以上の基で置換されていてもよい C_2-C_{20} アルカノイル基を示し、 R^3 は、ホルミル基；又は C_2-C_{20} アルカノイル基を示し、 R^5 は、水素原子又はメチル基を示し、（置換基群A）は、ハロゲン原子、オキシ基、水酸基、 C_2-C_{20} アルカノイルオキシ基を示す。〕で表わされるマクロファージ活性抑制作用を有する化合物又はその塩に関する。

【0011】上記一般式において、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 の定義における「 C_2-C_{20} アルカノイル基」及び置換基群Aの定義における「 C_2-C_{20} アルカノイルオキシ基」における「 C_2-C_{20} アルカノイル基」は、例えば、アセチル、プロピオニル、イソプロピオニル、ブチリル、イソブチリル、sec-ブチリル、tert-ブチリル、パレリル、イソパレリル、ピパロイル、ヘキサノイル、イソヘキサノイル、ヘプタノイル、イソヘプタノイル、オクタノイル、イソオクタノイル、ノナノイル、イソノナノイル、デカノイル、イソデカノイル、ウンデシリル、イソウンデシリル、ラウロイル、イソラウロイル、トリデカノイル、イソトリデカノイル、ミリストイル、ペンタデカノイル、パルミトイル、ヘプタデカノイル、ステアロイル、イソステアロイル、ノナデカノイル、エイコサノイルのような直鎖又は分枝鎖の C_2-C_{20} アルカノイル基を挙げることができる。

【0012】（置換基群A）の定義における「ハロゲン原子」は、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素を示し、好適には、フッ素原子又は、塩素原子であり、更に好適には、フッ素原子である。

【0013】マクロファージ活性化作用における（置換基群A）の好適なアルカノイルオキシ基は、 C_4-C_{18} アルカノイルオキシ基であり、より好適には、 C_8-C_{16} アルカノイルオキシ基であり、更に好適には、 $C_{12}-C_{14}$ アルカノイルオキシ基であり、特に好適には、ラウロイルオキシ基又はミリストイルオキシ基であり、最適には、ミリストイルオキシ基である。

【0014】（置換基群A）の置換位置は特に限定されないが、好適には、3位である。

【0015】 R^5 は、水素原子又はメチル基を示すが、好適には、メチル基である。

【0016】マクロファージ活性化作用における好適な R^1 及び R^2 は、同一又は異なって、置換基を有してもよい C_4-C_{18} アルカノイル基であり、より好適には、置換基を有してもよい C_8-C_{16} アルカノイル基であり、更に好適には、無置換又は水酸基を置換基として有する $C_{12}-C_{14}$ アルカノイル基であり、特に好適には、無置換又は水酸基を置換基として有するラウロイル基又はミリストイル基であり、最適には、ヒドロキシミリストイル基である。

【0017】マクロファージ活性化作用における好適な R^3 及び R^4 は、同一又は異なって、置換基を有してもよい C_4-C_{18} アルカノイル基であり、より好適には、置換基を有してもよい C_8-C_{16} アルカノイル基であり、更に好適には、フッ素原子、水酸基又は $C_{12}-C_{14}$ アルカノイルオキシ基を置換基として有する $C_{12}-C_{14}$ アルカノイル基であり、特に好適には、ラウロイルオキシ基又はミリストイルオキシ基を置換基として有するラウロイル基又はミリストイル基であり、最適には、ミリストイルオキシミリストイル基である。

【0018】マクロファージ活性抑制作用における好適な R^1 及び R^2 は、同一又は異なって、置換基を有してもよい C_4-C_{18} アルカノイル基であり、より好適には、置換基を有してもよい C_8-C_{16} アルカノイル基であり、更に好適には、無置換又は水酸基を置換基として有する $C_{12}-C_{14}$ アルカノイル基であり、特に好適には、無置換又は水酸基を置換基として有するラウロイル基又はミリストイル基であり、最適には、ヒドロキシミリストイル基である。

【0019】マクロファージ活性抑制作用における好適な R^3 は、好適には、ホルミル基； C_2-C_{16} アルカノイル基であり、やや好適には、ホルミル基； C_2-C_{12} アルカノイル基であり、よりやや好適には、ホルミル基； C_2-C_8 アルカノイル基であり、より好適には、ホルミル基；更に好適には、 C_2-C_6 アルカノイル基であり、より更に好適には、ホルミル基； C_2-C_4 アルカノイル基であり、特に好適には、アセチル基又はプロピオニル基であり、最適には、アセチル基である。

【0020】マクロファージ活性抑制作用における好適な R^4 は、置換基を有してもよい C_2-C_{18} アルカノイル基であり、より好適には、置換基を有してもよい C_2-C_{16} アルカノイル基であり、更に好適には、フッ素原子、水酸基又は $C_{12}-C_{14}$ アルカノイルオキシ基を置換基として有する $C_{12}-C_{14}$ アルカノイル基であり、特に好適には、水酸基、ラウロイルオキシ基又はミリストイルオキシ基を置換基として有するラウロイル基又はミリストイル基であり、最適には、ミリストイルオキシミリストイル基である。

【0021】本願発明の化合物(I)は、塩にすることができるが、そのような塩としては、好適にはナトリウム塩、カリウム塩又はカルシウム塩のようなアルカリ金属又はアルカリ土類金属の塩；トリエチルアミン塩、トリメチルアミン塩のような有機塩基の塩を挙げることができる。

【0022】本願発明の化合物(I)は、分子中に不斉炭素を有し、各々がS配位、R配位である立体異性体が存在するが、その各々、或いはそれらの混合物のいずれも本願発明に包含される。

【0023】二種類の活性について好適な態様の化合物を以下に挙げる。

A) 上記一般式(I)において、マクロファージ活性化作用における好適な態様は、

1. R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、同一又は異なって下記(置換基群 A_1)から選択された一種以上の基で置換されていてもよい C_4-C_{18} アルカノイル基を示す化合物であり、(置換基群 A_1)は、塩素原子、フッ素原子、水酸基、 C_4-C_{18} アルカノイルオキシ基を示す。

【0024】2. R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、同一又は異なって下記(置換基群 A_2)から選択された一種以上の基で置換されていてもよい C_8-C_{16} アルカノイル

基を示す化合物であり、(置換基群 A_2)は、フッ素原子、水酸基、 C_8-C_{16} アルカノイルオキシ基を示す。

【0025】3. R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、置換基の位置が3位である $C_{12}-C_{14}$ アルカノイル基を示す化合物。

4. R^1 及び R^2 は、同一又は異なって水酸基で置換されていてもよい $C_{12}-C_{14}$ アルカノイル基を示す化合物。

【0026】5. R^1 及び R^2 は、同一又は異なってミリストイル基、3-ヒドロキシラウロイル基又は3-ヒドロキシミリストイル基を示す化合物。

【0027】6. R^1 及び R^2 は、3-ヒドロキシミリストイル基を示す化合物。

【0028】7. R^3 及び R^4 は、同一又は異なって下記(置換基群 A_3)から選択された一種以上の基で置換されていてもよい $C_{12}-C_{14}$ アルカノイル基を示す化合物であり、(置換基群 A_3)は、水酸基、 $C_{12}-C_{14}$ アルカノイルオキシ基を示す。

8. R^3 及び R^4 は、同一又は異なって3-ラウロイルオキシラウロイル基、3-ラウロイルオキシミリストイル基、3-ミリストイルオキシラウロイル基又は3-ミリストイルオキシミリストイル基を示す化合物。

【0029】9. R^3 は、3-ラウロイルオキシミリストイル基を示す化合物。

【0030】10. R^4 は、3-ミリストイルオキシミリストイル基を示す化合物。

【0031】11. R^5 は、水素原子又はメチル基を示す化合物。

【0032】12. R^5 は、メチル基を示す化合物。

【0033】13. R^5 は、水素原子を示す化合物。

【0034】14. R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、同一又は異なって下記(置換基群 A_1)から選択された一種以上の基で置換されていてもよい C_4-C_{18} アルカノイル基を示し、 R^5 は、水素原子又はメチル基を示す化合物であり、(置換基群 A_1)は、塩素原子、フッ素原子、水酸基、 C_4-C_{18} アルカノイルオキシ基を示す。

【0035】15. R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、同一又は異なって3位が下記(置換基群 A_3)から選択された一種以上の基で置換されている $C_{12}-C_{14}$ アルカノイル基を示し、 R^5 は、水素原子又はメチル基を示す化合物であり、(置換基群 A_3)は、水酸基、 $C_{12}-C_{14}$ アルカノイルオキシ基を示す。

【0036】16. R^1 及び R^2 は、同一又は異なってラウロイル基、ミリストイル基、3-ヒドロキシラウロイル基又は3-ヒドロキシミリストイル基を示し、 R^3 及び R^4 は、3-ラウロイルオキシラウロイル基、3-ラウロイルオキシミリストイル基、3-ミリストイルオキシラウロイル基又は3-ミリストイルオキシミリストイル基を示し、 R^5 は、水素原子又はメチル基を示す化合物。

【0037】B) 上記一般式(1)において、マクロファージ活性抑制作用における好適な態様は、

1. R^1 、 R^2 及び R^4 は、同一又は異なって下記(置換基群 A_1) から選択された一種以上の基で置換されていてもよい $C_4 - C_{18}$ アルカノイル基を示す化合物であり、(置換基群 A_1) は、塩素原子、フッ素原子、水酸基、 $C_4 - C_{18}$ アルカノイルオキシ基を示す。

【0038】2. R^1 、 R^2 及び R^4 は、同一又は異なって下記(置換基群 A_2) から選択された一種以上の基で置換されていてもよい $C_8 - C_{16}$ アルカノイル基を示す化合物であり、(置換基群 A_2) は、フッ素原子、水酸基、 $C_8 - C_{16}$ アルカノイルオキシ基を示す。

【0039】3. R^1 、 R^2 及び R^4 は、置換基の位置が3位である $C_{12} - C_{14}$ アルカノイル基を示す化合物。

【0040】4. R^1 及び R^2 は、同一又は異なって水酸基で置換されていてもよい $C_{12} - C_{14}$ アルカノイル基を示す化合物。

【0041】5. R^1 及び R^2 は、同一又は異なってミリストイル基、3-ヒドロキシラウロイル基又は3-ヒドロキシミリストイル基を示す化合物。

【0042】6. R^4 は、下記(置換基群 A_3) から選択された一種以上の基で置換されている $C_{12} - C_{14}$ アルカノイル基を示す化合物であり、(置換基群 A_3) は、水酸基； $C_{12} - C_{14}$ アルカノイルオキシ基を示す。

【0043】7. R^4 は、3-ラウロイルオキシラウロイル基、3-ラウロイルオキシミリストイル基、ミリストイルオキシラウロイル基又はミリストイルオキシミリストイル基を示す化合物。

【0044】8. R^4 は、3-ミリストイルオキシミリストイル基を示す化合物。

【0045】9. R^3 は、ホルミル基又は $C_2 - C_{16}$ アルカノイル基を示す化合物。

【0046】10. R^3 は、ホルミル基又は $C_2 - C_{12}$ アルカノイル基を示す化合物。

【0047】11. R^3 は、ホルミル基又は $C_2 - C_8$ アルカノイル基を示す化合物。

【0048】12. R^3 は、ホルミル基又は $C_2 - C_6$ アルカノイル基を示す化合物。

【0049】13. R^3 は、ホルミル基又は $C_2 - C_4$ アルカノイル基を示す化合物。

【0050】14. R^3 は、アセチル基又はプロピオニル基を示す化合物。

【0051】15. R^3 は、アセチル基を示す化合物。

Ac アセチル
Dco デカノイル
Fo ホルミル
Lau ラウロイル
Myr ミリストイル
=O オキシ
Piv ピバロイル

【0052】16. R^5 は、水素原子又はメチル基を示す化合物。

【0053】17. R^5 は、メチル基を示す化合物。

18. R^5 は、水素原子を示す化合物。

【0054】19. R^1 、 R^2 及び R^4 は、同一又は異なって下記(置換基群 A_1) から選択された一種以上の基で置換されていてもよい $C_4 - C_{18}$ アルカノイル基を示し、 R^3 は、ホルミル基、 $C_2 - C_{16}$ アルカノイル基を示し、 R^5 は、水素原子又はメチル基を示し、(置換基群 A_1) は、塩素原子、フッ素原子、水酸基又は $C_4 - C_{18}$ アルカノイルオキシ基を示す化合物である。

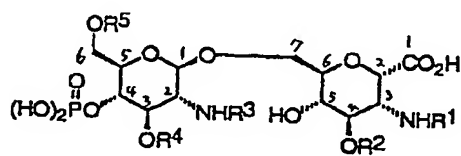
【0055】20. R^1 及び R^2 は、同一又は異なって3位が水酸基で置換されていてもよい $C_{12} - C_{14}$ アルカノイル基を示し、 R^3 は、ホルミル基又は $C_2 - C_4$ アルカノイル基を示し、 R^4 は、3位が下記(置換基群 A_3) から選択された一種以上の基で置換されている $C_{12} - C_{14}$ アルカノイル基を示し、 R^5 は、水素原子又はメチル基を示し、(置換基群 A_3) は、水酸基又は $C_{12} - C_{14}$ アルカノイルオキシ基を示す化合物。

【0056】21. R^1 及び R^2 は、同一又は異なってラウロイル基、ミリストイル基、3-ヒドロキシラウロイル基又は3-ヒドロキシミリストイル基を示し、 R^3 は、ホルミル基、ホルミル基、アセチル基又はプロピオニル基を示し、 R^4 は、3-ラウロイルオキシラウロイル基、3-ラウロイルオキシミリストイル基、ミリストイルオキシラウロイル基又はミリストイルオキシミリストイル基を示し、 R^5 は、水素原子又はメチル基を示す化合物。

【0057】本願発明の代表的化合物としては、例えば、下に記載する化合物を挙げることができるが、本願発明はこれらの化合物に限定されるものではない。

【0058】

【化4】



【0059】下記表において、略号は以下の基または符号を示す。

【0060】

Byr ブチリル
Eicn エイコサノイル
Hxn ヘキサノイル
Me メチル
Octo オクタノイル
Pal パルミトイル
Prn プロピオニル

Ste ステアロイル Va バレリル
 0 + 上記アルカノイル基略号 = 相当するアルカノイルオキシ基を示す。
 【0061】 【0062】 例 ; OAc: アセトキシ ; OLau: ラウロイルオキシ
 【表1】

化合物 No	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
1	3-OH-Lau	3-OH-Lau	Fo	3-OMyr-Myr	Me
2	3-OH-Lau	3-OH-Lau	Ac	3-OMyr-Myr	Me
3	3-OH-Lau	3-OH-Lau	Prn	3-OMyr-Myr	Me
4	3-OH-Lau	3-OH-Lau	Byr	3-OMyr-Myr	Me
5	3-OH-Lau	3-OH-Lau	Hxn	3-OMyr-Myr	Me
6	3-OH-Lau	3-OH-Lau	Octo	3-OMyr-Myr	Me
7	Myr	Myr	Fo	3-OMyr-Myr	Me
8	Myr	Myr	Ac	3-OMyr-Myr	Me
9	Myr	Myr	Prn	3-OMyr-Myr	Me
10	Myr	Myr	Byr	3-OMyr-Myr	Me
11	Myr	Myr	Hxn	3-OMyr-Myr	Me
12	3-OH-Myr	3-OH-Myr	Fo	3-OMyr-Myr	Me
13	3-OH-Myr	3-OH-Myr	Ac	3-OMyr-Myr	Me
14	3-OH-Myr	3-OH-Myr	Prn	3-OMyr-Myr	Me
15	3-OH-Myr	3-OH-Myr	Byr	3-OMyr-Myr	Me
16	3-OH-Myr	3-OH-Myr	Val	3-OMyr-Myr	Me
17	3-OH-Myr	3-OH-Myr	Hxn	3-OMyr-Myr	Me
18	3-OH-Myr	3-OH-Myr	Octo	3-OMyr-Myr	Me
19	3-OH-Myr	3-OH-Myr	Dco	3-OMyr-Myr	Me
20	3-OH-Myr	3-OH-Myr	Lau	3-OMyr-Myr	Me
21	3-OH-Myr	3-OH-Myr	Myr	3-OMyr-Myr	Me
22	3-OH-Myr	3-OH-Myr	Pal	3-OMyr-Myr	Me
23	3-OH-Myr	3-OH-Myr	Ste	3-OMyr-Myr	Me
24	3-OH-Myr	3-OH-Myr	Eicn	3-OMyr-Myr	Me
25	3-OH-Myr	3-OH-Myr	3-OAc-Byr	3-OByr-Byr	Me
26	3-OH-Myr	3-OH-Myr	3-OByr-Hxn	3-OHxn-Hxn	Me
27	3-OH-Myr	3-OH-Myr	3-OHxn-Octo	3-OOcto-Octo	Me
28	3-OH-Myr	3-OH-Myr	3-OOcto-Dco	3-ODco-Dco	Me
29	3-OH-Myr	3-OH-Myr	3-ODco-Lau	3-OLau-Lau	Me
30	3-OH-Myr	3-OH-Myr	3-OLau-Myr	3-OMyr-Myr	Me
31	3-OH-Myr	3-OH-Myr	3-OH-Myr	3-OMyr-Myr	Me
32	3-OH-Myr	3-OH-Myr	3-OLau-Myr	3-OH-Myr	Me
33	3-OH-Myr	3-OH-Myr	3-OH-Myr	3-OH-Myr	Me
34	3-OH-Myr	3-OH-Myr	3=O-Myr	3-OH-Myr	Me
35	3-OH-Myr	3-OH-Myr	3-OH-Myr	3=O-Myr	Me
36	3-OH-Myr	3-OH-Myr	3-F-3-OLau-Myr	3-F-3-OMyr-Myr	Me
37	3-OH-Myr	3-OH-Myr	3-F-3-OH-Dco	3-OMyr-Myr	Me
38	3-OH-Myr	3-OH-Myr	3-Cl-3-OLau-Myr	3-Cl-3-OMyr-Myr	Me
39	3-OH-Myr	3-OH-Myr	3-OLau-Myr	3-OMyr-Lau	Me
40	3-OH-Myr	3-OH-Myr	3-OLau-Myr	3-OMyr-Lau	Me
41	3-OH-Myr	3-OH-Myr	3-OLau-Lau	3-OMyr-Myr	Me
42	3-OH-Myr	3-OH-Myr	3-OMyr-Pal	3-OPal-Pal	Me

43	3-OH-Myr	3-OH-Myr	3-OPal-Ste	3-OSTe-Ste	Me
44	3-OH-Myr	3-OH-Myr	3-OSTe-Eicn	3-OEicn-Eicn	Me
45	3-OH-Lau	3-OH-Lau	Fo	3-OMyr-Myr	H
46	3-OH-Lau	3-OH-Lau	Ac	3-OMyr-Myr	H
47	3-OH-Lau	3-OH-Lau	Prn	3-OMyr-Myr	H
48	3-OH-Lau	3-OH-Lau	Byr	3-OMyr-Myr	H
49	3-OH-Lau	3-OH-Lau	Hxn	3-OMyr-Myr	H
50	3-OH-Lau	3-OH-Lau	Octo	3-OMyr-Myr	H
51	Myr	Myr	Fo	3-OMyr-Myr	H
52	Myr	Myr	Ac	3-OMyr-Myr	H
53	Myr	Myr	Prn	3-OMyr-Myr	H
54	Myr	Myr	Byr	3-OMyr-Myr	H
55	Myr	Myr	Hxn	3-OMyr-Myr	H
56	3-OH-Myr	3-OH-Myr	Fo	3-OMyr-Myr	H
57	3-OH-Myr	3-OH-Myr	Ac	3-OMyr-Myr	H
58	3-OH-Myr	3-OH-Myr	Prn	3-OMyr-Myr	H
59	3-OH-Myr	3-OH-Myr	Byr	3-OMyr-Myr	H
60	3-OH-Myr	3-OH-Myr	Val	3-OMyr-Myr	H
61	3-OH-Myr	3-OH-Myr	Hxn	3-OMyr-Myr	H
62	3-OH-Myr	3-OH-Myr	Octo	3-OMyr-Myr	H
63	3-OH-Myr	3-OH-Myr	Dco	3-OMyr-Myr	H
64	3-OH-Myr	3-OH-Myr	Lau	3-OMyr-Myr	H
65	3-OH-Myr	3-OH-Myr	Myr	3-OMyr-Myr	H
66	3-OH-Myr	3-OH-Myr	Pal	3-OMyr-Myr	H
67	3-OH-Myr	3-OH-Myr	Ste	3-OMyr-Myr	H
68	3-OH-Myr	3-OH-Myr	Eicn	3-OMyr-Myr	H
69	3-OH-Myr	3-OH-Myr	3-OAc-Byr	3-0Byr-Byr	H
70	3-OH-Myr	3-OH-Myr	3-0Byr-Hxn	3-0Hxn-Hxn	H
71	3-OH-Myr	3-OH-Myr	3-0Hxn-Octo	3-0Octo-Octo	H
72	3-OH-Myr	3-OH-Myr	3-0Octo-Dco	3-0Dco-Dco	H
73	3-OH-Myr	3-OH-Myr	3-0Dco-Lau	3-0Lau-Lau	H
74	3-OH-Myr	3-OH-Myr	3-0Lau-Myr	3-0Myr-Myr	H
75	3-OH-Myr	3-OH-Myr	3-OH-Myr	3-0Myr-Myr	H
76	3-OH-Myr	3-OH-Myr	3-0Lau-Myr	3-OH-Myr	H
77	3-OH-Myr	3-OH-Myr	3-OH-Myr	3-OH-Myr	H
78	3-OH-Myr	3-OH-Myr	3=O-Myr	3-OH-Myr	H
79	3-OH-Myr	3-OH-Myr	3-OH-Myr	3=O-Myr	H
80	3-OH-Myr	3-OH-Myr	3-F-3-OLau-Myr	3-F-3-OMyr-Myr	H
81	3-OH-Myr	3-OH-Myr	3-F-3-OH-Dco	3-OMyr-Myr	H
82	3-OH-Myr	3-OH-Myr	3-Cl-3-OLau-Myr	3-Cl-3-OMyr-Myr	H
83	3-OH-Myr	3-OH-Myr	3-OLau-Myr	3-OMyr-Lau	H
84	3-OH-Myr	3-OH-Myr	3-OLau-Myr	3-OMyr-Lau	H
85	3-OH-Myr	3-OH-Myr	3-OLau-Lau	3-OMyr-Myr	H
86	3-OH-Myr	3-OH-Myr	3-OMyr-Pal	3-OPal-Pal	H
87	3-OH-Myr	3-OH-Myr	3-OPal-Ste	3-OSTe-Ste	H
88	3-OH-Myr	3-OH-Myr	3-OSTe-Eicn	3-OEicn-Eicn	H
89	3-OH-Myr	3-OH-Myr	Fo	3-OH-Lau	Me
90	3-OH-Myr	3-OH-Myr	Ac	3-OH-Lau	Me
91	3-OH-Myr	3-OH-Myr	Prn	3-OH-Lau	Me
92	3-OH-Myr	3-OH-Myr	Bry	3-OH-Lau	Me

93	3-OH-Myr	3-OH-Myr	Val	3-OH-Lau	Me
94	3-OH-Myr	3-OH-Myr	Hxn	3-OH-Lau	Me
95	3-OH-Myr	3-OH-Myr	Octo	3-OH-Myr	Me
96	3-OH-Myr	3-OH-Myr	Fo	3-OH-Myr	Me
97	3-OH-Myr	3-OH-Myr	Ac	3-OH-Myr	Me
98	3-OH-Myr	3-OH-Myr	Prn	3-OH-Myr	Me
99	3-OH-Myr	3-OH-Myr	Bry	3-OH-Myr	Me
100	3-OH-Myr	3-OH-Myr	Val	3-OH-Myr	Me
101	3-OH-Myr	3-OH-Myr	Hxn	3-OH-Myr	Me
102	3-OH-Myr	3-OH-Myr	Fo	3-OLau-Myr	Me
103	3-OH-Myr	3-OH-Myr	Ac	3-OLau-Myr	Me
104	3-OH-Myr	3-OH-Myr	Prn	3-OLau-Myr	Me
105	3-OH-Myr	3-OH-Myr	Bry	3-OLau-Myr	Me
106	3-OH-Myr	3-OH-Myr	Val	3-OLau-Myr	Me
107	3-OH-Myr	3-OH-Myr	Hxn	3-OLau-Myr	Me
108	3-OH-Myr	3-OH-Myr	Fo	3-OMyr-Lau	Me
109	3-OH-Myr	3-OH-Myr	Ac	3-OMyr-Lau	Me
110	3-OH-Myr	3-OH-Myr	Prn	3-OMyr-Lau	Me
111	3-OH-Myr	3-OH-Myr	Bry	3-OMyr-Lau	Me
112	3-OH-Myr	3-OH-Myr	Val	3-OMyr-Lau	Me
113	3-OH-Myr	3-OH-Myr	Hxn	3-OMyr-Lau	Me
114	3-OH-Myr	3-OH-Myr	Fo	3-OH-Lau	H
115	3-OH-Myr	3-OH-Myr	Ac	3-OH-Lau	H
116	3-OH-Myr	3-OH-Myr	Prn	3-OH-Lau	H
117	3-OH-Myr	3-OH-Myr	Bry	3-OH-Lau	H
118	3-OH-Myr	3-OH-Myr	Val	3-OH-Lau	H
119	3-OH-Myr	3-OH-Myr	Hxn	3-OH-Lau	H
120	3-OH-Myr	3-OH-Myr	Fo	3-OH-Myr	H
121	3-OH-Myr	3-OH-Myr	Ac	3-OH-Myr	H
122	3-OH-Myr	3-OH-Myr	Prn	3-OH-Myr	H
123	3-OH-Myr	3-OH-Myr	Bry	3-OH-Myr	H
124	3-OH-Myr	3-OH-Myr	Val	3-OH-Myr	H
125	3-OH-Myr	3-OH-Myr	Hxn	3-OH-Myr	H
126	3-OH-Myr	3-OH-Myr	Fo	3-OLau-Myr	H
127	3-OH-Myr	3-OH-Myr	Ac	3-OLau-Myr	H
128	3-OH-Myr	3-OH-Myr	Prn	3-OLau-Myr	H
129	3-OH-Myr	3-OH-Myr	Bry	3-OLau-Myr	H
130	3-OH-Myr	3-OH-Myr	Val	3-OLau-Myr	H
131	3-OH-Myr	3-OH-Myr	Hxn	3-OLau-Myr	H
132	3-OH-Myr	3-OH-Myr	Fo	3-OMyr-Lau	H
133	3-OH-Myr	3-OH-Myr	Ac	3-OMyr-Lau	H
134	3-OH-Myr	3-OH-Myr	Prn	3-OMyr-Lau	H
135	3-OH-Myr	3-OH-Myr	Bry	3-OMyr-Lau	H
136	3-OH-Myr	3-OH-Myr	Val	3-OMyr-Lau	H
137	3-OH-Myr	3-OH-Myr	Hxn	3-OMyr-Lau	H

上記化合物のうち、マクロファージ活性化作用において、好適には、化合物番号 29、30、31、32、33、36、37、38、39、40、41、42、73、74、75、76、77、80、81、83、8

4、85及び86の化合物を挙げることができるが更に好適には化合物番号30、39、40、41、74、83、84及び85の化合物を挙げることができるが、特に好適には、下記化合物番号の化合物を挙げることがで

きる。

【0063】化合物番号30. 2, 6-アンヒドロ-
[7-O- {2-デオキシ-2-O- { (R) -3-
デカノイルオキシテトラデカナミド} -4-O-ホス
ホノ-3-O- { (R) -3-テトラデカノイルオキシテ
トラデカノイル} -β-D-グルコピラノシル} -3-
デオキシ-3- { (R) -3-ヒドロキシテトラデカナ
ミド} -4-O- { (R) -3-ヒドロキシテトラデカ
ノイル} -D-グリセロ-D-イド-ヘプトニン酸。

【0064】化合物番号74. 2, 6-アンヒドロ-
[7-O- {2-デオキシ-2-O- { (R) -3-
デカノイルオキシテトラデカナミド} -6-O-メチル
-4-O-ホスホノ-3-O- { (R) -3-テトラデ
カノイルオキシテトラデカノイル} -β-D-グルコピ
ラノシル} -3-デオキシ-3- { (R) -3-ヒドロ
キシテトラデカナミド} -4-O- { (R) -3-ヒド
ロキシテトラデカノイル} -D-グリセロ-D-イド-
ヘプトニン酸。

【0065】上記化合物のうち、マクロファージ活性抑
制作用において、好適には、化合物番号1、2、3、
7、8、9、12、13、14、45、46、47、5
1、52、53、56、57、58、89、90、9
1、96、97、98、102、103、104、10
8、109、110、114、115、116、12
0、121、122、126、127、128、13
2、133及び134の化合物を挙げることができるが
更に好適には化合物番号2、3、8、9、13、14、
46、47、52、53、57、58、103、10
4、109、110、127、128、133及び13
4の化合物を挙げることができるが、特に好適には、下
記化合物番号の化合物を挙げることができる。

【0066】化合物番号2. 2, 6-アンヒドロ [7
-O- {2-アセタミド-2-デオキシ-6-O-メチ
ル-4-O-ホスホノ-3-O- { (R) -3-テトラ
デカノイルオキシテトラデカノイル} -β-D-グルコ
ピラノシル} -3-デオキシ-3- { (R) -3-ヒド
ロキシデカナミド} -4-O- { (R) -3-ヒドロ
キシデカノイル} -D-グリセロ-D-イド-ヘプト
ニン酸。

【0067】化合物番号8. 2, 6-アンヒドロ [7
-O- {2-アセタミド-2-デオキシ-6-O-メチ
ル-4-O-ホスホノ-3-O- { (R) -3-テトラ
デカノイルオキシテトラデカノイル} -β-D-グルコ
ピラノシル} -3-デオキシ-3- { (R) -テトラデ

カナミド} -4-O- { (R) -テトラデカノイル} -
D-グセロ-D-イド-ヘプトニン酸。

【0068】化合物番号13. 2, 6-アンヒドロ-
[7-O- {2-アセタミド-2-デオキシ-6-O-
メチル-4-O-ホスホノ-3-O- { (R) -3-テ
トラデカノイルオキシテトラデカノイル} -β-D-グ
ルコピラノシル} -3-デオキシ-4- { (R) -3-
ヒドロキシテトラデカナミド} -4-O- { (R) -3-
ヒドロキシテトラデカノイル} -D-グセロ-D-イ
ド-ヘプトニン酸

化合物番号46. 2, 6-アンヒドロ [7-O- {2
-アセタミド-2-デオキシ-4-O-ホスホノ-3-
O- { (R) -3-テトラデカノイルオキシテトラデカ
ノイル} -β-D-グルコピラノシル} -3-デオキシ
-3- { (R) -3-ヒドロキシデカナミド} -4-
O- { (R) -3-ヒドロキシデカノイル} -D-グ
セロ-D-イド-ヘプトニン酸。

【0069】化合物番号52. 2, 6-アンヒドロ-
[7-O- {2-アセタミド-2-デオキシ-4-O-
ホスホノ-3-O- { (R) -3-テトラデカノイルオ
キシテトラデカノイル} -β-D-グルコピラノシル}
-3-デオキシ-3- { (R) -テトラデカナミド} -
4-O-テトラデカノイル} -D-グセロ-D-イド-
ヘプトニン酸。

【0070】化合物番号57. 2, 6-アンヒドロ-
[7-O- {2-アセタミド-2-デオキシ-4-O-
ホスホノ-3-O- { (R) -3-テトラデカノイルオ
キシテトラデカノイル} -β-D-グルコピラノシル}
-3-デオキシ-3- { (R) -3-ヒドロキシテトラ
デカナミド} -4-O- { (R) -3-ヒドロキシテ
トラデカノイル} -D-グセロ-D-イド-ヘプトニ
ン酸。

【0071】

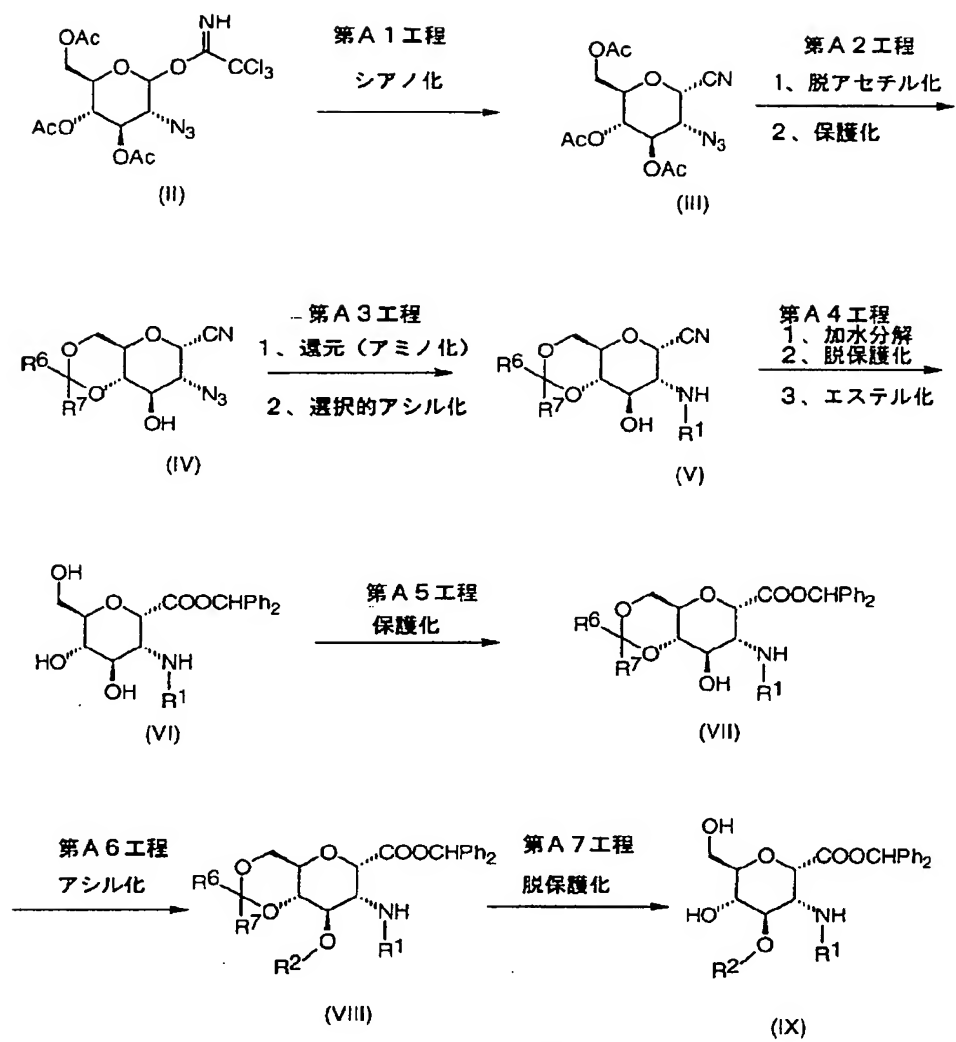
【発明の実施の形態】本願発明の一般式 (I) を有する
化合物は、以下の3方法で製造される。

【0072】本願発明のリピッドA類縁体は以下に記載
する方法によって、公知化合物 (II) [テトラヘドロ
ンレターズ, 第37巻7271頁 (1996年)] 及び公
知化合物 (X) [ブルテイン・ケミカル・ソサイエティ
・ジャパン, 第60巻, 第2205頁 (1987
年)] を出発原料として製造することができる。

【0073】

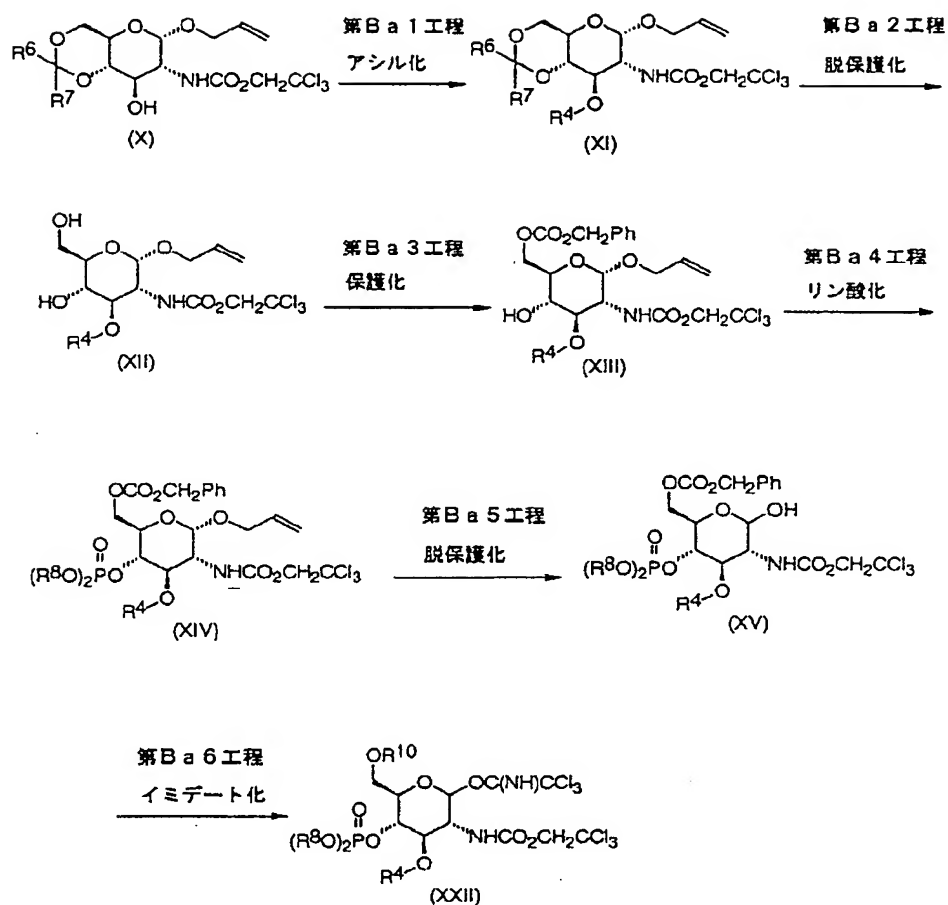
【化5】

1) A工程



【0074】

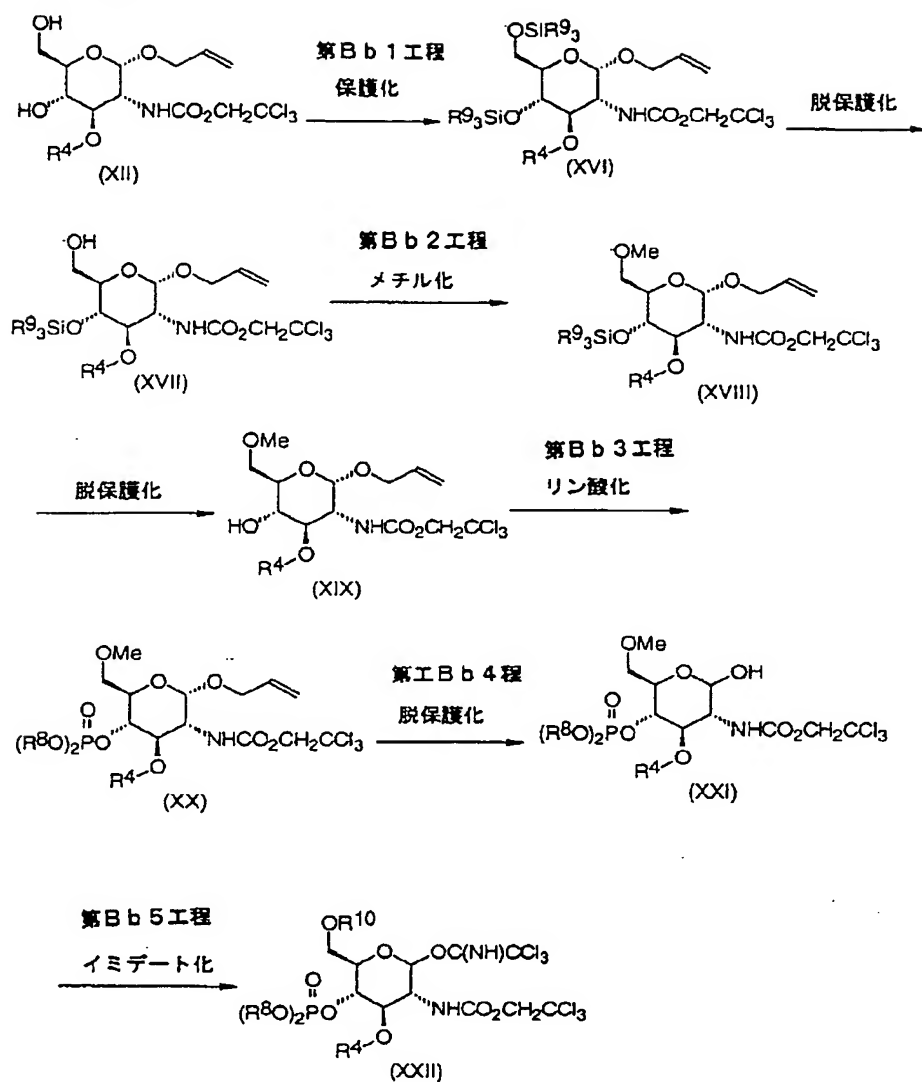
2) B工程
2-1) a法



【0075】

【化7】

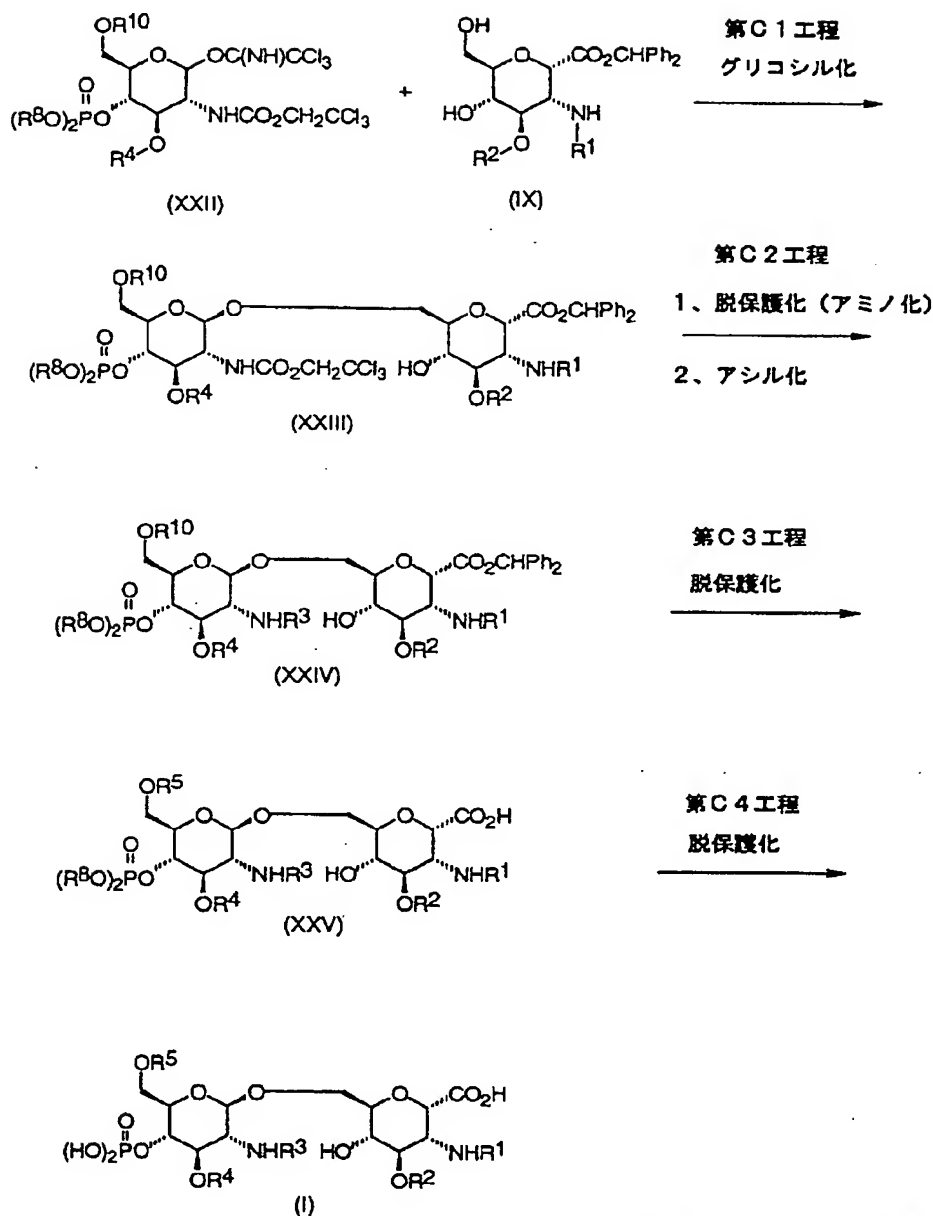
2-2) b 法



【0076】

【化8】

3) C工程



【0077】式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は前述したものと同意義を示す。 R^6 および R^7 は、同一又は異なって水素原子、 $C_1 - C_6$ アルキル基又は $C_6 - C_{10}$ アリール基又はを示す。 R^8 は置換基を有してもよい $C_6 - C_{10}$ アリール基又は $C_7 - C_{11}$ アラルキル基を示し、好適には、フェニル基又はベンジル基である。 R^9 は $C_1 - C_4$ アルキル基を示し、 R^{10} は $C_7 - C_{11}$ アラルキルオキシカルボニル基又はメチル基を示す。

【0078】本願発明の化合物 (I) を製造する工程は三工程からなる。

【0079】(1) A工程：主要中間体 (IX) を製造する工程である。

【0080】(2) B工程：主要中間体 (XXII) を製造する工程である。a 法と b 法の2種類の方法を記載する。

【0081】(3) C工程：中間体 (IX) 及び中間体

(XXII)を縮合し目的化合物(I)を製造する工程である。以下に説明する。

【0082】(1)A工程

(第A1工程)本工程は、1位シアノ体(III)を製造する工程であり、不活性溶剤中、触媒存在下に、公知出発化合物(II)をシアノ化剤で処理することによって達成される。

【0083】使用される溶剤としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが好適には、アセトニトリルのようなニトリル類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類があげられるが、好適には、ハロゲン化炭化水素類であり、特に好適には、メチレンクロリドである。

【0084】使用されるシアノ化剤は、シアニ化ナトリウム、シアニ化カリウム又はトリメチルシリルシアナイド等が挙げられるが、トリメチルシリルシアナイドが好適である。

【0085】使用される触媒としては、四塩化スズ、トリフルオロボロン/エーテラート、塩化アルミニウム、塩化第二鉄、トリメチルシリルトリフレート $[\text{CF}_3\text{SO}_3\text{Si}(\text{CH}_3)_3]$ のルイス酸があげられ、好適にはトリメチルシリルトリフレートである。

【0086】反応温度は、 -40°C 乃至 100°C で行われるが好適には 10°C 乃至 40°C である。

【0087】反応時間は、反応温度、試薬又は使用される溶剤等により異なるが、通常10分乃至10時間であり好適には30分乃至5時間である。

【0088】反応後の処理は、通常の方法によって行われる。得られた化合物は必要ならば、通常例えばクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

【0089】(第A2工程)本工程は第A1工程で得たシアノ体(III)の4及び6位の水酸基を保護した誘導体(IV)を製造する工程であり、シアノ体(III)を不活性溶剤中、アルカリ条件下に3, 4, 6位を脱保護する脱保護工程と、酸触媒存在下、保護化剤で処理する保護工程を行うことによって達成される。

【0090】脱保護工程で使用される溶剤としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、メタノール、エタノールのようなアルコール類；ジエチルエーテル、イソプロピルエーテル、テトラヒドロフランのようなエーテル類；アセトニトリルのようなニトリル類；及びホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；アセトン、メチルエチルケトンのようなケトン類をあげることができ、好適には、アルコール類(エタノール)である。

【0091】脱保護工程において、使用されるアルカリとしては、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムのようなアルカリ金属炭酸水素塩類；水酸化ナトリウム、水

酸化カリウムのような水酸化アルカリ金属；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシドのようなアルカリ金属アルコキシドを挙げることができるが、好適には、アルカリ金属アルコキシドであり、特に好適には、ナトリウムメトキシドである。

【0092】脱保護工程における反応温度は、 0°C 乃至 100°C で行なわれるが、好適には、 10°C 乃至 50°C である。

【0093】保護工程における反応時間は、反応温度、原料、試薬又は使用される溶剤等により異なるが、通常5分乃至24時間であり、好適には10分乃至3時間である。保護工程で使用される溶剤は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、n-ペンタン、n-ヘキサン、n-ヘプタンのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、イソプロピルエーテル、テトラヒドロフランのようなエーテル類；ニトロベンゼン、ニトロメタンのようなニトロ化合物類；アセトニトリルのようなニトリル類；及びホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；アセトン、メチルエチルケトンのようなケトン類をあげることができ、好適には、アミド類(ジメチルホルムアミド)またはケトン類(アセトン)である。

【0094】保護工程において使用される保護化試薬は、ジメトキシプロパン又はベンズアルデヒドジメチルアセタールのようなアセタール類；アセトンのようなケトン類が挙げられるが、好適には、アセタール類であり、特に好適には、ベンズアルデヒドジメチルアセタールである。

【0095】保護工程において使用される酸触媒としては、カンファースルホン酸、p-ートルエンスルホン酸、ピリジニウムp-ートルエンスルホン酸のようなスルホン酸類が挙げられ、好適には、p-ートルエンスルホン酸である。

【0096】保護工程における反応温度は、 0°C 乃至 100°C で行なわれるが、好適には、 10°C 乃至 40°C である。

【0097】保護工程における反応時間は、反応温度、原料、試薬又は使用される溶剤等により異なるが、通常2時間乃至24時間であり、好適には2時間乃至8時間である。

【0098】保護反応終了後の処理は、例えば、反応混合物を濃縮し、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。得られた化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

【0099】(第A3工程)本工程は、不活性溶剤中、化合物(IV)のアジド基を還元し、生成した2位アミノ

基を選択的にアシル化し、相当するアシル化合物 (V) を製造する工程であり、化合物 (IV) に還元剤、次いでアシル化剤を処理することによって達成される。

【0100】アジド基の還元で使用される溶剤としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、テトラヒドロフラン、ジオキサンのような水溶性エーテル類をあげることができ、好適には、テトラヒドロフランである。

【0101】アジド基の還元剤は、ホスフィン類とアンモニア水が挙げられる。トリメチルホスフィン、トリエチルホスフィンのようなトリアルキルホスフィンとアンモニア水；又はトリフェニルホスフィンのようなトリアルキルホスフィンとアンモニア水が挙げられるが、好適には、トリフェニルホスフィンとアンモニア水である。

【0102】化合物 (IV) と還元剤の反応時間は1 乃至24時間であり、好適には、30分である。

【0103】反応温度は、0 乃至50℃であるが、好適には、15乃至25℃（室温）である。化合物 (IV) とホスフィン類の反応混合物とアンモニア水の反応温度は、0 乃至50℃であり、好適には、室温である。

【0104】アシル化剤は、式： R^1-OH （式中、 R^1 は前記と同意義を示す。）で表されるカルボン酸が使用される。

【0105】使用される溶剤は、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；N, N-ジメチルホルムアミドのようなアミド類をあげることができるが、好適には、エーテル類であり、更に好適には、テトラヒドロフランである。

【0106】縮合剤としてはジシクロヘキシルカルボジイミドが使用される。

【0107】反応温度は0℃乃至50℃であり、好適には、15℃乃至25℃（室温）である。反応時間は、1 時間乃至24時間であり、好適には、1 時間乃至5 時間である。

（第A4工程）本工程は化合物 (V) の1 位ニトリル基のカルボン酸への変換、4 及び6 位の脱保護及びカルボン酸の保護により、相当するカルボン酸エステル (VI) を製造する工程であり、化合物 (V) の不活性溶剤中で酸処理、エステル化剤処理によって達成することができる。

【0108】加水分解で用いられる溶剤は、有機溶剤と水との混合溶剤であり、有機溶剤としては、メタノール、エタノールのようなアルコール類；ジエチルエーテル、イソプロピルエーテル、テトラヒドロフランのようなエーテル類；アセトニトリルのようなニトリル類；及びホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類のような水溶性有機溶剤であり、好適には、エーテル類（ジオキサン）である。

【0109】加水分解で用いられる酸は、塩酸、硫酸のような鉱酸であり、好適には、塩酸である。

【0110】反応温度は20℃～100℃であり、好適には、50乃至80℃である。

【0111】反応時間は1 乃至10時間であり、好適には、2 乃至5 時間である。

【0112】処理はそのまま減圧下濃縮し、更に精製することなく次の反応に用いられる。エステル化剤としては、生成したエステルより再び酸性条件下でもとのカルボン酸を回復することのできるようなジアゾメタン；又はジフェニルジアゾメタンのようなエステル化剤が好適であり、好適には、ジフェニルジアゾメタンである。

【0113】エステル化の溶剤としては、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；ジメチルホルムアミドのようなアミド類であり、好適には、エーテル類であり、特に好適には、テトラヒドロフランである。

【0114】エステル化の反応温度は0 乃至100℃であり、好適には、25乃至60℃である。反応時間は30分乃至24時間であり、好適には、1 乃至10時間である。

【0115】反応終了後の処理は、例えば、反応混合物を濃縮し、得られた化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

【0116】（第A5工程）本工程は、化合物 (VI) の4 位、6 位水酸基の保護化により、化合物 (VII) を製造する工程であり、不活性溶剤中、第A2工程の保護化と同一の条件で行うことにより達成される。

【0117】（第A6工程）本工程は、化合物 (VII) の3 位水酸基のアシル化による保護により化合物 (VII I) を製造する工程であり、第A3工程のアシル化と同一の条件で行うことにより達成される。

【0118】アシル化剤としては、式： R^2-OH （式中、 R^2 は前記と同意義を示す）で表されるカルボン酸を使用し、第A3工程のアシル化と同一の条件でアシル化を行うことができる。

【0119】（第A7工程）本工程は化合物 (VIII) より本工程における主要中間体の一つである化合物 (IX) を製造する工程であり、化合物 (VIII) の4 位及び6 位の水酸基の保護基を酸処理によって脱保護することにより達成される。

【0120】酸としては、塩酸、硫酸のような無機酸；酢酸、修酸のような有機酸をあげることができるが、好適には、有機酸であり、更に好適には、水で希釈（70～90%）した酢酸が好適である。

【0121】反応温度は、20乃至100℃であり、好適には、40乃至80℃である。

【0122】反応時間は、10分乃至20時間であるが、好適には、30分乃至5 時間である。

【0123】本工程で得られた化合物IXは、後述する化合物XXIIと縮合して化合物Iを製造する。

【0124】(2) B工程

(2-1) a法

(第Ba1工程)本工程は化合物(X)の3位水酸基をアシル化し、相当するアシル化合物(XI)を製造する工程であり、第A3工程のアシル化と同一の条件でアシル化を行なうことにより達成できる。

【0125】アシル化剤としては、式： R^4-OH (式中、 R^4 は前記と同意義を示す)で表されるカルボン酸を使用し、第A3工程のアシル化と同一の条件でアシル化を行なうことができる。

【0126】(第Ba2工程)本工程は化合物(XI)の4位及び6位の保護基が脱保護された化合物(XII)を製造する工程であり、第A7工程と同様な条件で酸処理することにより達成される。

【0127】(第Ba3工程)本工程は、化合物(XII)の6位水酸基が選択的に保護された化合物(XIII)を製造する工程であり、不活性溶剤中、塩基存在下、エステル化剤と処理することによって達成される。

【0128】使用される保護剤としては、脱保護処理を行なうことによって6位水酸基が収率よく回復できる保護剤であればよく、そのような保護剤としてtert-ブトキシカルボニルクロリドのようなアルキルオキシカルボニルハライド、又はベンジルオキシカルボニルクロリドのようなアラルキルオキシカルボニルハライドが挙げられるが、好適には、ベンジルオキシカルボニルクロリドである。

【0129】使用される塩基は、例えばピリジン、ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジメチルアニリンのような有機塩基類であるが、好適には、ピリジンである。

【0130】使用される溶剤は、例えば、メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；エーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランのようなエーテル類；酢酸エチルのようなエステル類；アセトニトリルのようなニトリル類が挙げられるが、好適には、ハロゲン化炭化水素類であり、特に好適には、メチレンクロリドである。

【0131】反応温度は-50乃至50℃であり、好適には、-10乃至30℃である。

【0132】反応時間は、10分乃至24時間であり、好適には、30分乃至5時間である。

【0133】(第Ba4工程)本工程は化合物(XIII)のリン酸化合物(XIV)を製造する工程であり、化合物(XIII)の4位水酸基を不活性溶剤中、塩基存在下、リン酸化剤で処理することにより達成される。

【0134】使用されるリン酸化剤は式： $(R^8-O)_2P(=O)X$ で表されるリン酸ハライドが使用される。式中、Xは、塩素、臭素、沃素のようなハロゲン原子を

示し、好適には、塩素原子である。リン酸ハライドとしては、化合物(XIII)をリン酸化して得られるリン酸エステル(XIV)を脱保護(脱 R^8 基)してリン酸化合物(I)に変換する際、保護基 R^8 が簡単な処理で容易に除かれるようなリン酸ハライドであればよく、そのようなリン酸ハライドとして、好適には、ベンジルホスホリルクロリド(R^8 =ベンジル)又はフェニルホスホリルクロリド(R^8 =フェニル)が挙げられる。

【0135】使用される塩基は、例えばピリジン、ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジメチルアニリンのような有機塩基類であるが、好適には、ジメチルアミノピリジンである。

【0136】使用される溶剤は、例えば、メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；エーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランのようなエーテル類；酢酸エチルのようなエステル類；アセトニトリルのようなニトリル類が挙げられるが、好適には、ハロゲン化炭化水素類(特に、メチレンクロリド)である。

【0137】反応温度は0乃至50℃であり、好適には、5乃至30℃である。

【0138】反応時間は、10分乃至24時間であり、好適には、30分乃至5時間である。

【0139】(第Ba5工程)本工程は主要中間体(XXII)の前駆体のひとつである1位が脱保護された化合物(XV)を製造する工程であり、不活性溶剤中、化合物(XIV)の一位アリル基を、金属触媒によって異性化させ、その後、酸性加水分解することによって達成される。

【0140】使用される金属触媒としては、パラジウム、ロジウム、イリジウムなどの錯体が用いられるが、好適には、(1,5-シクロオクタジエン)ビス(メチルジフェニルホスフィン)イリジウム(I)ヘキサフルオロホスフェート($[Ir(COD)(PMePh_2)_2]PF_6$)である。

【0141】使用される溶剤は、例えば、メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；エーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランのようなエーテル類；酢酸エチルのようなエステル類；アセトニトリルのようなニトリル類が挙げられるが、好適には、エーテル類であり、更に好適には、テトラヒドロフランである。

【0142】反応温度は0乃至50℃であり、好適には、5乃至25℃である。

【0143】反応時間は、10分乃至24時間であり、好適には、30分乃至5時間である。異性化したビニルエーテルの加水分解条件としては、塩酸や硫酸などの鉱酸、蟻酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸や水中で沃素を作用させることであるが、好適には、ピリジン-水の混合溶媒中で沃素を作用させることである。

【0144】反応温度は0乃至100℃であり、好適に

は、25乃至45℃である。

【0145】反応時間は、10分乃至24時間であり、好適には、30分乃至5時間である。

【0146】（第Ba6工程）本工程は主要中間体の一つであるトリクロロアセトイミデート体（XXII）を製造する工程であり、これ迄に得られた化合物（XV）の1位水酸基に、不活性溶剤中、塩基存在下、トリクロロアセトニトリルを作用させることにより達成される。

【0147】使用される溶剤は、例えば、メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；エーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランのようなエーテル類；酢酸エチルのようなエステル類；アセトニトリルのようなニトリル類が挙げられるが、好適には、ハロゲン化炭化水素類であり、更に好適には、メチレンクロリドである。

【0148】塩基としては、1、8-ジアザビシクロ[5、4、0]-7-ウンデセン（DBU）などの有機塩基；又はナトリウムヒドリド、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどの無機塩基が用いられるが、好適には、有機塩基であり、更に好適には、1、8-ジアザビシクロ[5、4、0]-7-ウンデセン（DBU）である。

【0149】反応温度は-25乃至50℃であり、好適には、0乃至25℃である。

【0150】反応時間は、10分乃至24時間であり、好適には、30分乃至2時間である。反応終了後の処理は、例えば、反応混合物を濃縮し、直接カラムクロマトグラフィーによって精製することによって得られる。

【0151】（2-2）（b法）

（第Bb1工程）本工程は、第Ba2工程で得られた化合物（XII）の4位及び6位水酸基を保護した化合物（XVI）を製造後、同化合物（XVI）の6位保護基を選択的に除去した化合物（XVII）を製造する工程であり、化合物（XI）に不活性溶剤中、塩基存在下、シリル化剤を反応させて得られた化合物を酸性条件下に加水分解することにより達成される。

【0152】シリル化剤は、式： $(R^9)_3SiX'$

（式中、 R^9 は前記と同意義を示し、 X' はハロゲン原子又はトリフルオロメタンスルホニル基を示す）で表されるトリアルキルシリルハライド又はトリアルキルシリルトリフルオロメタンスルホナートを用いるが、好適には、tert-ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルホナートである。

【0153】使用される塩基は、例えばピリジン、ジメチルアミノピリジンのようなピリジン類；トリエチルアミン、トリブチルアミンのようなトリアルキルアミン類；アニリン、N、N-ジメチルアニリンのようなアニリン類；2、6-ルチジンのようなルチジン類が挙げられるが、好適には、2、6-ルチジンである。

【0154】使用される溶剤は、例えば、メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン化炭

化水素類；エーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランのようなエーテル類；酢酸エチルのようなエステル類；アセトニトリルのようなニトリル類が挙げられるが、好適には、ハロゲン化炭化水素類であり、更に好適には、メチレンクロリドである。

【0155】反応温度は-10乃至50℃であり、好適には、-5乃至25℃である。

【0156】反応時間は、10分乃至24時間であり、好適には、30分乃至5時間である。

【0157】加水分解に用いられる酸としては、塩酸、硫酸のような無機酸、酢酸、修酸のような有機酸を挙げることができるが、好適には、酢酸であり、水で希釈（70～90%）した酢酸が好適である。

【0158】反応温度は、20乃至100℃であり、好適には、50乃至80℃である。反応時間は、10分乃至20時間であるが、好適には、30分乃至5時間である。

【0159】（第Bb2工程）本工程は、化合物（XVI）の6位の水酸基を保護した化合物（XVIII）を製造後、4位の保護基を選択的に除去した化合物（XIX）を製造する工程であり、化合物（XVII）を不活性溶剤中、酸触媒存在下、アルキル化剤で処理後、生成した化合物（XVIII）を酸加水分解することにより達成される。

【0160】アルキル化剤としては、ジアゾメタンが使用される。

【0161】使用される酸触媒としては、四塩化スズ、トリフルオロボロン／エーテラート、塩化アルミニウム、塩化第二鉄、トリメチルシリルトリフレート（ $CF_3SO_3SiMe_3$ ）等のようなルイス酸；トリフルオロメタンスルホン酸のようなプロトン酸があげられ、好適には、ルイス酸であり、更に好適には、トリフルオロボロン／エーテラートである。

【0162】アルキル化に使用される溶剤としては、エーテル、ジオキサン又はテトラヒドロフランのようなエーテル類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素が挙げられるが、好適には、エーテル類であり、更に好適には、エーテル類である。反応温度は、-40℃乃至100℃で行なわれるが好適には0℃乃至40℃である。反応時間は、反応温度、試薬又は使用される溶剤等により異なるが、通常10分乃至10時間であり好適には30分乃至5時間である。

【0163】加水分解に使用される溶剤としては、エーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランのようなエーテル類が良いが、好適には、エーテルである。

【0164】酸としては、トリフルオロ酢酸水溶液（60～90%）が使用される。

【0165】反応温度は25乃至100℃であり、好適には、50乃至80℃である。

【0166】反応時間は、10分乃至24時間であり、好適には、30分乃至5時間である。

【0167】（第Bb3工程）本工程はリン酸化合物

(XX)を製造する工程であり、化合物(XIX)の4位水酸基を第Ba4工程と同様の条件で処理することにより達成される。

【0168】(第Bb4工程)本工程は化合物(XXI)を製造する工程であり、第Ba5工程と同一条件下で処理することによって達成される。

【0169】(第Bb5工程)本工程は主要中間体の一つであるトリクロロアセトイミデート体(XXII)を製造する工程であり、化合物(XXI)を第Ba6工程と同条件下で処理することにより達成される。

【0170】(3)C工程

(第C1工程)本工程は主要中間体(XXII)と主要中間体(IX)との反応により、リピッドA構造を有する化合物(XXIII)を製造する工程であり、中間体(XXII)と主要中間体(IX)とを不活性溶剤中、酸触媒存在下にグリコシル化させることにより達成される。

【0171】使用される触媒としては、四塩化スズ、トリフルオロボロン/エーテラート、塩化アルミニウム、塩化第二鉄、トリメチルシリルトリフレート等のルイス酸があげられ、好適にはトリメチルシリルトリフレートである。

【0172】反応温度は、-100℃乃至25℃で行なわれるが好適には、-78℃乃至0℃である。

【0173】反応時間は、反応温度、試薬又は使用される溶剤等により異なるが、通常10分乃至10時間であり好適には30分乃至5時間である。

【0174】反応後の処理は、通常の方法によって行われる。得られた化合物は必要ならば、通常例えばクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

【0175】(第C2工程)本工程は、化合物(XXIII)のトリクロロエトキシカルボニル基を除去し、他のアシル基であるR³で変換した化合物(XXIV)を製造する工程であり、不活性溶剤中、化合物(XXIII)に脱保護剤を作用させた後、アシル化剤と処理することにより達成される。

【0176】脱保護反応に使用される溶剤は、酢酸であり、トリクロロエトキシカルボニル基の脱離剤は、亜鉛である。

【0177】反応温度は、0℃乃至80℃で行なわれるが好適には、10℃乃至30℃である。反応時間は、10分乃至10時間であり好適には30分乃至5時間である。

【0178】アシル化剤としては、式R³OH(R³は前記と同意義である)で表されるカルボン酸を使用し、第A3工程のアシル化と同一の条件でアシル化を行なうことができる。

【0179】(第C3工程)本工程は、1位がフリーであるカルボン酸化合物(XXV)を製造する工程であり、化合物(XXIV)の1位の保護基及びR¹、R²、R³、R⁴、R⁸又はR¹⁰中のアラルキル保護基を、不活性溶剤中、触媒存在下、接触還元によって除去することによ

って達成される。

【0180】使用される触媒は、例えば、パラジウム/カーボン、水酸化パラジウム、水酸化パラジウム/カーボン、パラジウムブラックを挙げることができるが、好適には、水酸化パラジウム/カーボンである。

【0181】使用される溶剤は、例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；酢酸エチルのようなエステル類；メチルアルコール、エチルアルコールのようなアルコール類；ギ酸、酢酸のような有機酸類が挙げられるが、好適には、エーテル類(特に、テトラヒドロフラン)である。

【0182】反応温度は0乃至50℃であり、好適には、5乃至15℃である。

【0183】反応時間は、10分乃至48時間であり、好適には、1時間乃至24時間である。

【0184】反応終了後の処理は、例えば、反応混合物より、触媒類を濾過し、得られた濾液を濃縮することによって目的化合物が得られる。本化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

【0185】なお、本工程において、R⁸がアラルキル基であれば、次の工程を行うことなく目的化合物(1)が得られる。

【0186】(第C4工程)本工程は目的化合物(1)を得る工程であり、化合物(XXV)を不活性溶剤中、触媒存在下、接触還元により、リン酸基中のR⁸基を除去することにより達成される。

【0187】使用される触媒は、好適には、酸化白金である。

【0188】使用される溶剤、反応温度、反応時間は第C3工程に準じて行うことができる。

【0189】以下、本発明化合物の製造及び製剤について実施例によって更に詳しく説明するが本発明はこれに限定されるものではない。

【0190】

【実施例】

【0191】

【実施例1】

2、6-アンヒドロ-3-アジド-2-デオキシ-3、4、7-トリ-O-アセチル-D-グリセロール-イド-1-ヘプトニトリル(III)

原料の2、2-トリクロロエチルイミドイル 2-アジド-2-デオキシ-3、4、6-トリ-O-アセチル-D-グルコピラノサイド(II、 α 、 β 混合液) 8.44 g (17.7 mmol)の塩化メチレン(80 ml)溶液にトリメチルシリルシアナイド2.83 ml (21.3 mmol)とトリメチルシリルトリフレート130 mgを窒素気流中に加え、室温で1夜攪拌した。減圧下濃縮し、酢酸エチル500 mlで希釈し、重曹水、食塩水にて順次洗い、硫酸マグネシウム上で乾燥した。この溶液を濾過、濃縮し、シリカゲル

カラムクロマトグラフィーにて精製する。シクロヘキサン-酢酸エチル (2 : 1) で溶出すると、6.22g (定量的) の目的化合物 (III) が得られた。

【0192】IR (フィルム) スペクトル: 2200(w), 2130, 1750, 1600(w) cm^{-1}

核磁気共鳴スペクトル (270MHz, CDCl_3) δ : 2.06(3H, s), 2.09 (3H, s), 2.12 (3H, s), 3.95(1H, dd, $J=6.0$ Hz, 10.5 Hz), 4.07-4.19(2H, m), 4.30-4.38(1H, m), 4.94 (1H, d, $J=6.0$ Hz, 5.01-5.11(1H, m) 質量スペクトル (m/z): 341 ($M^+ + 1$)

【0193】

【実施例2】

2, 6-アンヒドロ-3-アジド-2-デオキシ-4, 6-O-イソプロピリデン-D-グリセロール-イド-ヘプトノニトリル (IV: $R^6 = R^7 = \text{メチル}$)

実施例1で得られたアジド体 (化合物III, 5.36 g, 15.8 mmol) のエタノール (200 ml) 溶液に水酸化カリウム 290 mg (5.2 mmol) を加えた。30分間、24℃で攪拌後、減圧下濃縮し、得られた残査をジメチルホルムアミド (36 ml) 及び 2,2-ジメトキシプロパン (36 ml) に溶解した。この溶液に、p-トルエンスルホン酸 (1.44 g, 7.6 mmol) を加え、16時間25℃で攪拌した後、酢酸エチルで希釈し、重曹水、食塩水にて順次洗い、硫酸マグネシウム上で乾燥した。この溶液を濾過、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。シクロヘキサン-酢酸エチル (2 : 1) で溶出すると、融点: 172 - 173 °Cを示す固体として2.6g (収率: 65%) の目的化合物IVが得られた。

【0194】

IR (KBr) スペクトル: 3510, 2230 (w), 2130 cm^{-1} 核磁気共鳴スペクトル (270MHz, CDCl_3) δ : 1.45 (3H, s), 1.51 (3H, s), 2.98 (1H, bs, OH), 3.50-3.60 (1H, m), 3.65-3.80 (3H, m), 3.84-4.07 (2H, m), 4.83 (1H, d, $J=5.9$ Hz, NOE が d 3.73 と d 4.83 のプロトンの間に認められたので2-シアノ基の配位はS-アキシアルである)

質量スペクトル (m/z): 251 ($M^+ + 1$), 239

【0195】

【実施例3】

2, 6-アンヒドロ-[3-{(R)-3-ベンジルオキシテトラデカナミド}-3-デオキシ-5, 7-O-イソプロピリデン]-D-グリセロール-イド-ヘプトノニトリル (V: $R^1 = R^2 = (R)-3-ベンジルオキシテトラデカノイル基$, $R^6 = R^7 = \text{メチル}$)

1-シアノ体 (化合物IV, 127mg, 0.500 mmol) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液にトリフェニルホスフィン 328 mg (1.25 mmol) を加えた。1時間、室温で攪拌後、水 (0.3 ml) とアンモニア水 (0.1 ml) を加えた。混合物を一昼夜、室温で攪拌後、減圧下ポンプで濃縮した。(得られた残査をテトラヒドロフラン) (5 ml) に

溶解した。この溶液に、(R)-3-ベンジルオキシテトラデカン酸 (201 mg, 0.600 mmol)、ジシクロヘキシルカルボジイミド (124 mg, 0.600mmol) を加え、16時間室温で攪拌した。反応中に生成した尿素を濾別後、溶媒を減圧下に溜去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製する。シクロヘキサン-酢酸エチル (1:1) で溶出すると、133 mg (収率: 49%) の目的化合物Vが得られた。

【0196】IR (フィルム) スペクトル: 3418, 3324, 3286, 2925, 2854, 1644, 1628 cm^{-1}

核磁気共鳴スペクトル (270MHz, CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J=6.2-7.0$ Hz), 1.26 (18H, bs), 1.43 (3H, s), 1.49 (3H, s), 1.50-1.74(2H, m), 2.41-2.58(2H, m), 3.44-3.55 (2H, m), 3.65 (1H, m), 3.72 (1H, t, $J=9.8-10.4$ Hz), 3.82 (1H, m), 3.91(1H, dd, $J=4.3, 9.7$ Hz), 4.06(1H, m), 4.54 (1H, AB-q, $J=11.2$ Hz), 4.64 (1H, AB-q, $J=11.2$ Hz), 5.20(1H, d, $J=6.0$ Hz), 7.03(1H, d, $J=6.0$ Hz, NH), 7.32-7.40(10H, m)

質量スペクトル (M/Z): 545.3599 ($M+H$)⁺

【0197】

【実施例4】

ジフェニルメチル 2, 6-アンヒドロ-[3-{(R)-3-ベンジルオキシテトラデカナミド}-3-デオキシ]-D-グリセロール-イド-ヘプトネート (VI: $R^1 = (R)-3-ベンジルオキシテトラデカノイル基$)

実施例3の化合物である5, 7-O-イソプロピリデン体 (化合物V, 3.44 g, 3.99 mmol) の4-モル塩酸-ジオキサン (22 ml) -ジオキサン (22 ml) -水 (2.2 ml) 溶液を4時間、55℃で攪拌加温後、減圧下濃縮した。得られた残査をジメチルホルムアミド (16 ml) に溶解し、ジフェニルジアゾメタン (3.10 g, 15.9 mmol) を加え、55-60℃で1.5時間加温した。この溶液を減圧下濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。まず、酢酸エチル、次に5%メタノール-酢酸エチルで溶出すると、融点132.5-133.0 °Cの目的化合物VIが固体として897 mg, 収率: 33%) 得られた。

【0198】IR (KBr) スペクトル: 3323 (broad), 1734, 1645, 1538, 1105, 697 cm^{-1}

核磁気共鳴スペクトル (270MHz, CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J=6.6$ Hz), 1.25-1.30(18H, m), 1.40-1.65(2H, m), 2.27-2.42(2H, m), 2.87(1H, broad, OH), 3.28(1H, m), 3.57-3.81(6H, m, OHの1Hを含む), 4.33(1H, m), 4.40(2H, AB-q, $J=11.5$ Hz), 4.55(1H, d, $J=5.7$ Hz), 6.82(1H, s), 6.98(1H, d, $J=9.1$ Hz, NH), 7.21-7.41(15H, m)

質量スペクトル (m/z): 690.4006 ($M+H$)⁺

元素分析値: $\text{C}_{41}\text{H}_{55}\text{NO}_8$ (分子量: 861.2)

計算値 (%) C 71.37 H 8.04 N 2.03

分析値 (%) C 71.25 H 8.17 N 2.00
【0199】

【実施例5】

ジフェニルメチル 2、6-アンヒドロ-[3-
{(R)-3-ベンジルオキシテトラデカナミド}-3-
-デオキシ-5、7-O-イソプロピリデン]-D-グ
リセロ-D-イド-ヘプトネート (VII: R¹ = (R)
-3-ベンジルオキシテトラデカノイル、R⁶ = R⁷ =
メチル)

実施例4の化合物である1-エステル体(化合物VI, 0.781 g, 1.13 mmol)のp-トルエンスルホン酸(52 mg)を含むジメチルホルムアミド(8 ml)及び2,2-ジメトキシプロパン(8 ml)溶液を3時間、室温で放置後、エーテルで希釈し、重曹水、食塩水にて順次洗い、硫酸マグネシウム上で乾燥する。この溶液を濾過、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。酢酸エチル-ヘキサン(1:2)で溶出すると、融点: 104-106 °C(酢酸エチル-n-ヘキサン)を示す固体として0.660 g(収率: 80%)の目的化合物VIIが得られた。

IR (KBr) スペクトル: 3376, 1728, 1640, 1532, 1127 cm⁻¹

核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl₃) δ: 0.88 (3H, t, J = 6.4-6.8 Hz), 1.23-1.29 (18H, m), 1.36-1.65 (8H, 2個の 3H を含む m, s, at d 1.37 及び 1.48), 2.29-2.44 (2H, m), 2.54 (1H, d, J = 2.8 Hz, OH), 3.17-3.26 (1H, m), 3.56 (1H, t, J = 9.3 Hz), 3.62-3.86 (4H, m), 4.35-4.51 (3H, m, 1H を含む, d, J = 5.9 Hz, at d 4.41), 4.56 (1H, d, J = 5.9 Hz), 6.83 (1H, d, J = 6.9 Hz, NH), 6.84 (1H, s), 7.24-7.38 (15H, m)

質量スペクトル (m/z): 730.4307 (M+H)⁺

元素分析値: C₄₄H₅₉NO₈ (分子量: 730.0)

計算値 (%) C 72.40 H 8.15 N 1.92

分析値 (%) C 71.85 H 7.85 N 2.22

【0200】

【実施例6】

ジフェニルメチル 2、6-アンヒドロ-[3-
{(R)-3-ベンジルオキシテトラデカナミド}-4-
-O-{(R)-3-ベンジルオキシテトラデカノイ
ル}-3-デオキシ]-D-グリセロ-D-イド-ヘ
プトネート (VIII: R¹ = R² = (R)-3-ベン
ジルオキシテトラデカノイル基, R⁶ = R⁷ =
メチル)

実施例5の化合物である5、7-保護-1-エステル体(化合物VII, 0.610 g, 0.835 mmol)のジクロロメタン(8 ml)溶液に(R)-3-ベンジルオキシテトラデカノ酸(317 mg, 0.947 mmol)、ジシクロヘキシルカルボジイミド(207 mg, 1.00 mmol)及び4-ジメチルアミノピリジン(124 mg, 1.01 mmol)を24°C、攪拌下に加えた。この溶液を16時間、25°Cで攪拌後、酢酸エチルで

希釈し、0.1規定塩酸、水、重曹水、食塩水にて順次洗い、硫酸マグネシウム上で乾燥する。この溶液を濾過、減圧下濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。酢酸エチル-シクロヘキサン(8:1)で溶出すると目的化合物VIIIが、融点92.0-92.5 °Cの固体として0.747 mg(収率: 85%)で得られた。

【0201】

IR (KBr) スペクトル: 2920, 1740, 1124, 698 cm⁻¹
核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl₃) δ: 0.88 (6H, t, J = 6.5 Hz), 1.15-1.66 (46H, m), 2.04-2.20 (2H, m), 2.39 (1H, dd, J = 5.9, 15.3 Hz), 2.65 (1H, dd, J = 6.4, 15.1 Hz), 3.22-3.31 (1H, m), 3.63-3.81 (5H, m), 4.37-4.60 (6H, m) 5.40 (1H, t, J = 9.8 Hz), 6.56 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.85 (1H, s), 7.08-7.54 (20H, m)
質量スペクトル (m/z): FAB マス (ポジティブ) 1068.6543 (M+K)⁺

元素分析値: C₆₅H₉₁NO₁₀ (分子量: 1046.43)

計算値 (%) C 73.97 H 8.84 N 1.36

分析値 (%) C 74.61 H 8.77 N 1.34

【0202】

【実施例7】

ジフェニルメチル 2、6-アンヒドロ-[3-
{(R)-3-ベンジルオキシテトラデカナミド}-4-
-O-{(R)-3-ベンジルオキシテトラデカノイ
ル}-3-デオキシ]-D-グリセロ-D-イド-ヘ
プトネート (IX: R¹ = R² = (R)-3-ベン
ジルオキシテトラデカノイル基)

2,3-ジアシル-1-エステル体(化合物VIII, 0.763 g, 0.729 mmol)の90%酢酸(15 ml)、溶液を1時間、60°Cで攪拌後、この溶液をポンプ減圧下濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。酢酸エチル-ヘキサン(1:2)で溶出すると、目的化合物IXが融点: 112-114 °Cを示す固体として0.649 mg(収率: 75%)得られた。

【0203】

IR (KBr) スペクトル: 3350, 1733, 1649, 1536 cm⁻¹

核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl₃) δ: 0.88 (6H, t, J = 6.4 Hz) 1.14-1.69 (40H, m), 2.14-2.22 (2H, m), 2.42-2.62 (2H, m), 2.76-3.14 (1H, b, OH), 3.30-3.37 (1H, m), 3.58-3.73 (5H, m), 3.80-3.99 (1H, m), 4.32-4.50 (5H, m, 2H を含む, s, at d 4.37, 2H, s, at d 4.48), 4.63 (1H, d, J = 5.8 Hz), 5.27 (1H, t, J = 9.9 Hz), 6.61 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.85 (1H, s), 7.08-7.33 (20H, m)

質量スペクトル (m/z): FAB マス (ポジティブ) 1006.6397 (M+H)⁺

元素分析値: C₆₂H₈₇NO₁₀ (分子量: 1006.37)

計算値 (%) C 72.92 H 8.59 N 1.55

分析値 (%) C 74.00 H 8.71 N 1.39

【0204】

【実施例 8】

アリル 2-デオキシ-4, 6-O-イソプロピリデン-3-O- { (R)-3-テトラデカノイルオキシテトラデカノイル } -2- (2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルアミノ) - α -D-グルコピラノシド (XI: R⁴ = (R)-3-テトラデカノイルオキシテトラデカノイル基, R⁶ = R⁷ = メチル基)

既知化合物アリル 2-デオキシ-4, 6-O- (イソプロピリデン) -2- (2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルアミノ) - α -D-グルコピラノシド (X: R⁶, R⁷ = メチル基, 1.06 g, 2.43 mmol) のジクロロメタン (20 ml) 溶液に (R)-3-テトラデカノイルオキシテトラデカン酸 (1.22 g, 2.67 mmol)、ジシクロヘキシルカルボジイミド (550 mg, 2.67 mmol) 及び 4-ジメチルアミノピリジン (326 mg, 2.67 mmol)

元素分析値: C₄₃H₇₄NO₁₀Cl₃ (分子量: 871.42)

計算値 (%) C 60.24 H 8.72 N 1.71 Cl 11.35

分析値 (%) C 59.27 H 8.56 N 1.61 Cl 12.21

【0206】

【実施例 9】

アリル 2-デオキシ-3-O- { (R)-3-テトラデカノイルオキシテトラデカノイル } -2- (2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルアミノ) - α -D-グルコピラノシド (XII: R⁴ = (R)-3-テトラデカノイルオキシテトラデカノイル基)

実施例 8 の化合物である 3-アシル-1-アシル体 (化合物 XI, 2.11 g, 2.42 mmol) の 90% 酢酸 (50 ml)、溶液を 1 時間、60℃ で攪拌後、この溶液をポンプ減圧下濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。酢酸エチル-ヘキサン (1:2) で溶出すると、目

元素分析値: C₄₀H₇₀NO₁₀Cl₃ (分子量: 831.36)

計算値 (%) C 57.79 H 8.49 N 1.69 Cl 12.79

分析値 (%) C 57.98 H 8.55 N 1.95 Cl 12.71

【0208】

【実施例 10】

アリル 6-O-ベンジルオキシカルボニル-2-デオキシ-3-O- { (R)-3-テトラデカノイルオキシテトラデカノイル } -2- (2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルアミノ) - α -D-グルコピラノシド (XIII: R⁴ = (R)-3-テトラデカノイルオキシテトラデカノイル基)

実施例 9 の化合物である 3-アシル-1-アシル体 (化合物 XII, 438 mg, 0.526 mmol) のテトラヒドロフラン (60 ml) 溶液に 0℃ で、ベンジルオキシカルボニルクロリド (125 mg, 0.735 mmol)、ピリジン (62.7 mg, 0.79 mmol) を、攪拌下に加えた。この溶液を 2 時間、25℃ で攪拌後、減圧下濃縮し、酢酸エチルで希釈した後、1 N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗う。さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー

元素分析値: C₄₈H₇₆NO₁₂Cl₃ (分子量: 965.48)

を 24℃、攪拌下に加えた。この溶液を 16 時間、25℃ で攪拌後、酢酸エチルで希釈し、この溶液を濾過、減圧下濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。酢酸エチル-ヘキサン (1:10) で溶出すると目的化合物 XI が、油状物質として 2.12 g (収率: 99%) で得られた。

【0205】 IR (ニト) スペクトル: 2926, 2855, 1743, 1516, 1044 cm⁻¹

核磁気共鳴スペクトル (270MHz, CDCl₃) δ : 0.88 (6H, t, J=6.6Hz) 1.08-1.30 (38H, m), 1.38 (3H, s), 1.49 (3H, s, 1.53-1.59 (4H,), 2.27 (2H, t, J=7.5Hz), 2.45-2.67 (2H, m), 3.73-4.02 (6H, m), 4.14-4.20 (1H, m), 4.68 (1H, AB-q, J=12.1Hz), 4.74 (1H, AB-q, J=12.1Hz), 4.89 (1H, d, J=3.8Hz), 5.13-5.38 (5H, m), 5.80-5.93 (1H, m).

的化合物 XII が固体として 0.710 g (収率: 35%) で得られた。

【0207】 IR (KBr) スペクトル: 3463, 3319, 1724, 1542, 1174, 1053 cm⁻¹

核磁気共鳴スペクトル (270MHz, CDCl₃) δ : 0.88 (6H, t, J=6.6Hz) 1.20-1.37 (38H, m), 1.57-1.67 (4H, m), 2.15 (1H, b, OH), 2.30 (2H, t, J=7.5Hz), 2.47-2.60 (2H, m), 3.51 (1H, b, OH), 3.66-3.78 (2H, m), 3.87-4.04 (4H, m), 4.21 (1H, dd, J=5.3, 13.0Hz), 4.67 (1H, AB-q, J=12.2Hz), 4.74 (1H, AB-q, J=12.2Hz), 4.92 (1H, d, J=3.5Hz), 5.09-5.34 (4H, m), 5.46 (1H, d, J=9.6Hz), 5.82-5.96 (1H, m)

で精製し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1) で溶出すると目的化合物 XIII が、融点 57.0℃ の固体物質として 304 mg (収率: 60%) で得られた。

【0209】 IR (KBr) スペクトル: 3472, 3320, 1748, 1724, 1540, 1296 cm⁻¹

核磁気共鳴スペクトル (270MHz, CDCl₃) δ : 0.88 (6H, t, J=6.6Hz) 1.17-1.30 (38H, m), 1.52-1.68 (4H, m), 2.29 (2H, t, J=7.5Hz), 2.45-2.56 (2H, m), 3.40 (1H, d, J=3.9Hz), 3.57-3.66 (1H, m), 3.85-4.01 (3H, m), 4.11-4.20 (1H, m), 4.45 (2H, d, J=3.3Hz), 4.65 (1H, AB-q, J=12.0Hz), 4.76 (1H, AB-q, J=12.0Hz), 4.90 (1H, d, J=3.5Hz), 5.05-5.41 (7H, m, 2H を含む, s at 5.18 ppm), 5.79-5.94 (1H, m), 7.29-7.45 (5H, m)

質量スペクトル (m/z): FAB マス (ポジティブ) 986.4332 (M+Na)⁺

計算値 (%) C 59.71 H 7.94 N 1.45 Cl 11.02
 分析値 (%) C 58.67 H 7.90 N 1.49 Cl 11.05

【0210】

【実施例11】

アリル 6-O-ベンジルオキシカルボニル-2-デオキシ-4-O-ジフェニルホスホ-3-O-{(R)-3-テトラデカノイルオキシテトラデカノイル}-2-(2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルアミノ)- α -D-グルコピラノシド (XIV: R⁴ = (R)-3-テトラデカノイルオキシテトラデカノイル基, R^B = フェニル基)

実施例10の化合物である1-アリル-6-ベンジルオキシカルボニル体(化合物XIII, 278.4 mg, 0.288 mmol)のジクロロメタン(5 ml)溶液に、ジフェニルホスフィニルクロリド(155 mg, 0.577 mmol)、ジメチルアミノピリジン(70.8 mg, 0.58 mmol)を、室温で攪拌下に加えた。この溶液を2時間、25℃で攪拌後、溶媒を減圧下留去し、酢酸エチルで希釈した後、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗う。さらにシリカゲルカ

元素分析値: C₆₀H₈₅N₃O₁₆PCl₃ (分子量: 1197.67)

計算値 (%) C 60.17 H 7.15 N 1.17 Cl 18.88
 P 2.59

分析値 (%) C 60.29 H 6.95 N 1.30 Cl 18.68
 P 2.57

【0212】

【実施例12】

6-O-ベンジルオキシカルボニル-2-デオキシ-4-O-ジフェニルホスホ-3-O-{(R)-3-テトラデカノイルオキシテトラデカノイル}-2-(2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルアミノ)- α -D-グルコピラノース (XV: R⁴ = (R)-3-テトラデカノイルオキシテトラデカノイル基, R^B = フェニル基)

実施例11の化合物である1-アリル-6-ベンジルオキシカルボニル体(化合物XIV, 323.0 mg, 0.269 mmol)と(1, 5-シクロオクタジエン)ビス-(メチルジフェニルホスフィン)-イリジウムヘキサフルオロホスフェート([Ir(COD)(PMePh₂)₂](PF₆))のテトラヒドロフラン(3 ml)溶液を水素置換して、赤褐色の溶液が透明になるまで待つ。1-2分反応系を窒素置換して、再び攪拌する。10時間後、水1ml、ピリジン0.1ml、沃素0.

元素分析値: C₅₇H₈₁N₃O₁₅PCl₃ (分子量: 1157.60)

計算値 (%) C 59.14 H 7.05 N 1.21 P 2.68
 Cl 19.19

分析値 (%) C 58.50 H 7.04 N 1.23 P 2.66
 Cl 19.32

【0214】

【実施例13】

2, 2, 2-トリクロロエチルイミドイル 6-O-ベンジルオキシカルボニル-2-デオキシ-4-O-ジフ

ラムクロマトグラフィーで精製し、酢酸エチル-ヘキサン(1:5)で溶出すると目的化合物XIVが、油状物質として337 mg(収率: 98%)で得られた。

【0211】

IR(ニト) スペクトル: 1751, 1267, 1024, 958 cm⁻¹

核磁気共鳴スペクトル (270MHz, CDCl₃) δ : 0.88 (6H, t, J=6.6Hz), 0.92-1.33(38H, m), 1.40-1.56(4H, m), 2.14(2H, t, J = 7.6Hz), 2.45(2H, d, J= 6.3Hz), 3.95-4.08(3H, m), 4.11-4.35(3H, m), 4.60(1H, AB-q, J = 12.0Hz), 4.74(1H, q, J = 9.4Hz), 4.79(1H, AB-q, J = 12.0Hz), 5.01-5.13(3H, m, 2Hを含む, AB-q, J = 12.1Hz at 5.01, 5.11ppm), 5.25(1H, d, J = 1.1Hz, NH), 5.26(1H, dd, J = 1.6, 28.2Hz), 5.38-5.47(2H, m), 5.79-5.93(1H, m), 5.79-5.94(1H, m), 7.14-7.65(15H, m)

質量スペクトル (m/z): FAB マス (ポジティブ) 1234.4381(M + K)⁺

1gを加え攪拌する。5時間後、溶媒を留去し、5%亜硫酸ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧下留去し、カラムクロマトグラフィーにより精製し、酢酸エチル-ヘキサン(1:3)で溶出すると目的化合物XVが、融点71.5-73.0℃の固体物質として220.6 mg(収率: 71%)で得られた。

【0213】 IR (KBr) スペクトル: 3344, 1749, 1490, 1269, 1024, 964 cm⁻¹

核磁気共鳴スペクトル (270MHz, CDCl₃) δ : 0.88 (6H, t, J=6.6Hz), 1.11-1.30(38H, m), 1.33-1.67(4H, m), 2.16(2H, t, J = 7.6Hz), 2.45(2H, d, J= 6.3Hz), 3.94-4.03(1H, m), 4.18-4.37(3H, m), 4.64(1H, AB-q, J = 12.0Hz), 4.73(1H, q, J = 9.2Hz), 4.52(1H, AB-q, J = 12.0Hz), 5.01-5.13(3H, m, 2Hを含む, AB-q, J = 12.0Hz at 5.03, 5.11ppm), 5.32(1H, d, J = 3.4Hz), 5.45-5.58(2H, m), 7.11-7.65(15H, m)

フェニルホスホ-3-O-{(R)-3-テトラデカノイルオキシテトラデカノイル}-2-(2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルアミノ)- α -D-グルコピラノース (XXII: R⁴ = (R)-3-テトラデカノイ

ルオキシテトラデカノイル基, $R^8 =$ フェニル基)

実施例 12 の化合物である 6-ベンジルオキシ-2-トリクロロエトキシカルボニルアミノグルコース体 (化合物 XV, 249 mg, 0.215 mmol) とトリクロロアセトニトリル (286 mg, 1.98 mmol) のメチレンクロリド (2 ml) 溶液に 0 °C で、1,8-ジアザビシクロ [5, 4, 0] -7-ウンデセン (DBU, 3.5 mg, 0.0228 mmol) のメチレンクロリド (1 ml) 溶液を攪拌下に加えた。この溶液を 1 時間、0 °C で攪拌後、減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン 1:2) により、素早く過剰の DBU を除去し、目的化合物 (XXII) を得た。この化合物は精製することなく実施例 20 に使用した。

【0215】

【実施例 14】

tert-ブチルジメチルシリル-2-デオキシ-3-O-
{ (R) -3-テトラデカノイルオキシテトラデカノイル } -2- (2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルアミノ) - α -D-グルコピラノシド (XVII: $R^4 =$
(R) -3-テトラデカノイルオキシテトラデカノイル
基, $R^9 Si =$ tert-ブチルジメチルシリル基)

実施例 9 の化合物である 3-アシル-1-アリル体 (化合物 XII, 639 mg, 0.733 mmol) のメチレンクロリド 20 ml) 溶液に 0 °C で、tert-ブチルジメチルシリルトリフ

元素分析値: $C_{46}H_{84}NO_{10}Cl_3Si$ (分子量: 945.60)

計算値 (%) C 58.43 H 8.95 N 1.48 Cl 11.25

分析値 (%) C 57.84 H 9.07 N 1.47 Cl 11.43

【0217】

【実施例 15】

アリル 2-デオキシ-6-O-メチル-3-O-
{ (R) -3-テトラデカノイルオキシテトラデカノイル } -2- (2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルアミノ) - α -D-グルコピラノシド (XIX: $R^4 =$
(R) -3-テトラデカノイルオキシテトラデカノイル
基)

実施例 14 の化合物である 1-アリル-4-シリル体 (化合物 XVII, 507 mg, 0.535 mmol) のジエチルエーテル (20 ml) 溶液に 0 °C で、別途調整したジアソメタンのジエチルエーテル溶液 15 ml を加え、更にトリフルオロボロン・エーテルコンプレックス 10 μ l、攪拌下に加えた。この溶液を 30 分、0 °C で攪拌後、溶液を濾過する。濾液について減圧下溶媒を留去し残査 (XVIII) を得る。引き続き、90% トリフルオロ酢酸水溶液 13 ml を

元素分析値: $C_{41}H_{72}NO_{10}Cl_3$ (分子量: 845.37)

計算値 (%) C 58.25 H 8.59 N 1.66 Cl 12.58

分析値 (%) C 58.65 H 8.83 N 1.62 Cl 11.08

【0219】

【実施例 16】

アリル 2-デオキシ-4-O-ジフェニルホスホノ-
6-O-メチル-3-O- { (R) -3-テトラデカノ

ルオロメタンスルホナート (t-BuMe₂SiOTf, 771 mg, 2.92 mmol)、2,6-ルチジン (460 mg, 4.29 mmol) を、攪拌下に加えた。この溶液を 2 時間、0 °C で攪拌後、この溶液に 5% 炭酸水素ナトリウム水溶液を加える。クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗う。無水硫酸ナトリウムによる乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残査 (XVI) を得る。引き続き、85% 酢酸水溶液 30 ml を加え、攪拌下 80 °C に加熱する。7 時間後、溶媒を留去し、カラムクロマトグラフィーで精製し、酢酸エチル-ヘキサン (1:7) で溶出すると目的化合物 XVII が、油状物質として 542 mg (収率: 78%) で得られた。

【0216】 IR (ニト) スペクトル: 3436, 1744, 1516, 1464, 1038 cm^{-1}

核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, $CDCl_3$) δ : 0.07 (3H, s), 0.13 (3H, s), 0.86 (9H, s), 0.88 (6H, t, $J = 6.4$ Hz), 1.20-1.35 (38H, m), 1.51-1.68 (4H, m), 2.24 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.48-2.69 (2H, m), 3.65-3.88 (6H, m), 3.98 (1H, dd, $J = 6.4, 12.7$ Hz), 4.18 (1H, dd, $J = 5.3, 13.0$ Hz), 4.62 (1H, AB-q, $J = 12.0$ Hz), 4.77 (1H, AB-q, $J = 12.0$ Hz), 4.88 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 5.16-5.36 (5H, m), 5.80-5.95 (1H, m)

質量スペクトル (m/z): FAB マス (ポジティブ) 966.4828 (M+Na)⁺

加え、攪拌下 50 °C に加熱する。1 時間後、溶媒を留去し、カラムクロマトグラフィーで精製し、酢酸エチル-ヘキサン (1:5) で溶出すると目的化合物 XIX が、油状物質として 273 mg (収率: 60%) で得られた。

【0218】

IR (ニト) スペクトル: 3420, 1744, 1518, 1464 cm^{-1}

核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, $CDCl_3$) δ : 0.88 (6H, t, $J = 6.6$ Hz), 1.14-1.37 (38H, m), 1.57-1.75 (4H, m), 2.30 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.45-2.61 (2H, m), 3.33 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 3.42 (3H, s), 3.62-3.73 (3H, m), 3.78-3.84 (1H, m), 3.91-4.04 (2H, m), 4.11-4.24 (1H, m), 4.66 (1H, AB-q, $J = 12.0$ Hz), 4.76 (1H, AB-q, $J = 12.0$ Hz), 4.92 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 5.09-5.43 (5H, m), 5.81-5.96 (1H, m)

質量スペクトル (m/z): FAB マス (ポジティブ) 866.4141 (M+Na)⁺

イルオキシテトラデカノイル} -2- (2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルアミノ) - α -D-グルコピラノシド (XX: $R^4 =$ (R) -3-テトラデカノイルオキシテトラデカノイル基, $R^8 =$ フェニル基)

実施例 15 の化合物である 1-アリル-6-メトキシ体 (化合物 XIX, 273 mg, 0.323 mmol) について、実施例 11 と同様な操作を行い、化合物 XX が、油状化合物として 319 mg (収率: 92%) 得られた。

【0220】 IR (ニト) スペクトル: 1748, 1516, 1491, 1192, 1025, 957 cm^{-1}

核磁気共鳴スペクトル (270MHz, CDCl_3) δ : 0.88 (6H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 1.13-1.61 (44H, m), 2.13 (2H, t,

元素分析値: $\text{C}_{53}\text{H}_{81}\text{NO}_{13}\text{PCl}_3$ (分子量: 1077.55)

計算値 (%) C 59.08 H 7.58 N 1.30 P 2.87

Cl 9.87

分析値 (%) C 58.40 H 7.71 N 1.26 P 2.84

Cl 10.15

【0221】

【実施例 17】

2-デオキシ-4-O-ジフェニルホスホノ-6-O-メチル-3-O-((R)-3-テトラデカノイルオキシテトラデカノイル)-2-(2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルアミノ)- α -D-グルコピラノース (XXI: $\text{R}^4 = (\text{R})$ -3-テトラデカノイルオキシテトラデカノイル基, $\text{R}^8 = \text{フェニル基}$)

実施例 16 の化合物である 1-アリル-6-メトキシ体 (化合物 XX, 89.6 mg, 0.0831 mmol) について、実施例 12 と同様な操作を行い、化合物 XXI が、融点 102-104 $^{\circ}\text{C}$ を示す固体化合物として 36.0 mg (収率: 42%) 得られた。

【0222】 IR (KBr) スペクトル: 3399 (7' μd), 1742, 1728, 1525, 1490, 1197 cm^{-1}

核磁気共鳴スペクトル (270MHz, CDCl_3) δ : 0.88 (6H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 1.11-1.55 (42H, m), 2.15 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.44 (2H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 3.20 (3H, s), 3.37-3.52 (2H, m), 3.98 (1H, dt, $J_d=3.1\text{Hz}$, $J_t=1.0\text{Hz}$), 4.18-4.22 (1H, m), 4.32 (1H, b, OH), 4.62-4.79 (3H, m), 5.06-5.15 (1H, m), 5.32 (1H, d, $J=3.1\text{Hz}$), 5.50 (1H, dd, $J=9.8, 10.3\text{Hz}$), 5.66 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 7.18-7.37 (10H, m)

質量スペクトル (m/z): FAB マス (ポジティブ) 1036.4297 ($M+H$)⁺

【0223】

【実施例 18】

2, 2, 2-トリクロロエチルイミドイル 2-デオキシ-4-O-ジフェニルホスホノ-6-O-メチル-3-O-((R)-3-テトラデカノイルオキシテトラデカノイル)-2-(2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルアミノ)- α -D-グルコピラノース (XXII: $\text{R}^4 = (\text{R})$ -3-テトラデカノイルオキシテトラデカノイル基, $\text{R}^8 = \text{フェニル基}$, $\text{R}^{10} = \text{メチル}$)

実施例 17 の化合物 (XXI, $\text{R}^{10} = \text{メチル}$) とトリクロロアセトニトリルを実施例 13 と同様の操作を行い目的化合物 (XXII, $\text{R}^{10} = \text{メチル}$) 得られた。この化合物は精製す

$J=7.5\text{Hz}$), 2.45 (2H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 3.20 (3H, m), 3.42-3.52 (2H, m), 3.90-4.05 (3H, m), 4.18-4.25 (1H, m), 4.61 (1H, AB-q, $J=11.8\text{Hz}$), 4.73-4.84 (2H, m, 1H を含む, AB-q, $J=11.8\text{Hz}$ at 4.78 ppm), 4.96 (1H, d, $J=3.5\text{Hz}$), 5.00-5.16 (1H, m), 5.22-5.48 (4H, m), 5.81-5.96 (1H, m), 7.17-7.37 (10H, m)

質量スペクトル (m/z): FAB マス (ポジティブ) 1098.4390 ($M+Na$)⁺

ることなく実施例 19 に使用した。

【0224】

【実施例 19】

ジフェニルメチル 2, 3-アンヒドロ [7-O-6-O-ベンジルオキシカルボニル-2-デオキシ-4-O-ジフェニルホスホノ-3-O-((R)-3-テトラデカノイルオキシテトラデカノイル)-2-(2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルアミノ)- β -D-グルコピラノシル]-3-((R)-3-ベンジルオキシテトラデカナミド)-4-O-((R)-3-ベンジルオキシテトラデカノイル)-3-デオキシ]-D-グリセロ-D-イド-ヘプトネート (XXIII: $\text{R}^1 = \text{R}^2 = (\text{R})$ -3-ベンジルオキシテトラデカノイル基, $\text{R}^4 = (\text{R})$ -3-テトラデカノイルオキシテトラデカノイル基, $\text{R}^8 = \text{フェニル基}$, $\text{R}^{10} = \text{ベンジルオキシカルボニル基}$)

実施例 13 の化合物 (XXII, $\text{R}^{10} = \text{ベンジルオキシカルボニル}$) に十分に乾燥させたモレキュラーシーブス 4A と実施例 7 の化合物であるジオール体 (IX, 217 mg, 0.216 mmol) を加え、メチレンクロリド 4ml の懸濁液にする。この懸濁液を -78 $^{\circ}\text{C}$ で攪拌下、トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホナート (TMSOTf, 4.83mg, 0.0217 mmol) のメチレンクロリド (0.1 ml) 溶液を加える。1 時間後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、反応を停止させ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムによって乾燥させた。溶媒を減圧下留去し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、酢酸エチル-ヘキサン (1:3) で溶出すると目的化合物 XXIII が、融点 83.0-84.0 $^{\circ}\text{C}$ を示す固体化合物として 289 mg (収率: 56%) で得られた。

【0225】 IR (KBr) スペクトル: 3343, 1735, 1531, 1268, 1023, 957 cm^{-1}

核磁気共鳴スペクトル (270MHz, CDCl_3) δ : 0.88 (12H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 1.11-1.67 (82H, m), 2.13-2.64 (8H, m), 2.82 (1H, broad, OH), 3.34-3.45 (2H, m), 3.54-3.74 (4H, m), 3.80-3.85 (1H, m), 3.95-4.01 (1H, m), 4.16-4.22 (1H, m), 4.29-4.57 (6H, m, 1H を含む, s at 4.

33ppm, 1H, s at 4.35ppm, 1H, s at 4.48ppm, 1H, s at 4.49ppm), 4.61-4.75(4H, m), 4.99(1H, d, J = 9.7 Hz), 5.01-5.32(4H, m, 1Hを含む, AB-q, J = 12.3 Hz at 5.03ppm, 1H, AB-q, J = 12.3 Hz at 5.12ppm), 5.48-5.55(1H, m), 5.71(1H, d, J = 6.8 Hz), 6.51(1H, d, J = 8.9 Hz), 6.84(1H, s), 7.11-7.38(35H, m)

質量スペクトル (m/z) : FAB マス (ポジティブ) 216.0549(M + Na)⁺

【0226】

【実施例20】

ジフェニルメチル 2, 3-アンヒドロ-[7-O-{2-デオキシ-4-O-ジフェニルホスホノ-6-O-メチル-3-O-[(R)-3-テトラデカノイルオキシテトラデカノイル]-2-(2, 2-トリクロロエトキシカルボニルアミノ)-β-D-グルコピラノシル]-3-[(R)-3-ベンジルオキシテトラデカナミド]-4-O-[(R)-3-ベンジルオキシテトラデカノイル]-3-デオキシ]-D-グリセロ-D-イド-ヘプトネート (XXIII: R¹ = R² = (R)-3-ベンジルオキシテトラデカノイル基, R⁴ = (R)-3-テトラデカノイルオキシテトラデカノイル基, R⁸ = フェニル基, R¹⁰ = メチル基)

実施例18の化合物 (化合物XXII, 183 mg, 0.176 mmol) とジオール体 (化合物IX, 197 mg, 0.196 mmol) について実施例19と同様な操作を行なうと目的化合物XXIIIが、融点95.0℃の固体化合物として204 mg (収率: 57%) で得られた。

【0227】IR (KBr) スペクトル: 3550-3360, 1738, 1531, 958 cm⁻¹

核磁気共鳴スペクトル (270MHz, CDCl₃) δ: 0.88 (12H, t, J = 6.5 Hz), 1.11-1.66(94H, m), 2.14-2.65(8H, m), 3.20(3H, s), 3.38-3.44(4H, m), 3.47-3.65(3H, m), 3.73-3.86(2H, m), 3.97-4.01(1H, m), 4.34-4.50(5H, m), 4.61-4.75(4H, m), 4.92(1H, d, J = 8.3 Hz), 5.17-5.31(2H, m), 5.47(1H, t, J = 9.8 Hz), 5.62(1H, d, J = 6.6 Hz), 6.50(1H, d, J = 8.8 Hz), 6.84(1H, s), 7.15-7.36(30H, m)

質量スペクトル (m/z) : FAB マス (ポジティブ) 2046.0288(M + Na)⁺

【0228】

【実施例21】

ジフェニルメチル 2, 3-アンヒドロ-[7-O-{6-O-ベンジルオキシカルボニル-2-デオキシ-4-O-ジフェニルホスホノ-2-O-[(R)-3-ドデカノイルオキシテトラデカナミド]-3-O-[(R)-3-テトラデカノイルオキシテトラデカノイル]-β-D-グルコピラノシル]-3-[(R)-3-ベンジルオキシテトラデカナミド]-4-O-[(R)-3-ベンジルオキシテトラデカノイル]-3-デオキシ]-D-グリセロ-D-イド-ヘプトネート

(XXIV: R¹ = R² = (R)-3-ベンジルオキシテトラデカノイル基, R³ = (R)-3-ドデカノイルオキシテトラデカノイル基, R⁴ = (R)-3-テトラデカノイルオキシテトラデカノイル基, R⁸ = フェニル基, R¹⁰ = ベンジルオキシカルボニル基)

実施例19の化合物である6-ベンジルオキシカルボニル-2-トリクロロエトキシカルボニルアミノ体 (化合物XXIII, 174 mg, 0.0803 mmol) の酢酸 (5 ml) 溶液に亜鉛粉末745 mgを加えて、3時間激しく攪拌する。溶液をセライト濾過し、溶媒を減圧下留去する。残渣にクロロホルムと1N塩酸水溶液を加え、有機層を分離する。さらに5%炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧下留去し、引き続き(R)-ドデカノイルオキシテトラデカン酸 (34.7 mg, 0.0813 mmol) のメチレンクロリド (3 ml) 溶液を加える。更に、室温で攪拌下、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (WSCl₂ · HCl, 31.0 mg, 0.162 mmol) を加える。16時間後、溶媒を減圧下留去し、薄層クロマトグラフィーにより精製し、目的化合物XXIVを、融点71.5-72.5℃を示す固体化合物として71.8 mg (収率: 38%) で得た。

【0229】IR (KBr) スペクトル: 3341, 1748, 1732, 1651, 1534, 1493, 1464 cm⁻¹

核磁気共鳴スペクトル (270MHz, CDCl₃) δ: 0.88 (18H, t, J = 6.2 Hz), 1.14-1.66(138H, m), 2.08-2.61(12H, m), 3.39-3.43(1H, m), 3.60-3.83(5H, m), 3.97-4.10(1H, m), 4.17-4.24(1H, m), 4.29-4.64(9H, m), 4.99-5.18(5H, m, 1Hを含む, AB-q, J = 12.2 Hz at 5.01ppm, 1H, AB-q, J = 12.2 Hz at 5.11ppm), 5.28-5.32(1H, m), 5.47-5.51(1H, m), 6.42(1H, d, J = 7.0 Hz), 6.50(1H, d, J = 8.8 Hz), 6.83(1H, s), 7.10-7.58(35H, m)

質量スペクトル (m/z) : FAB マス (ポジティブ) 2400.5078(M + Na)⁺

【0230】

【実施例22】

ジフェニルメチル 2, 3-アンヒドロ-[7-O-{2-デオキシ-4-O-ジフェニルホスホノ-2-[(R)-3-ドデカノイルオキシテトラデカナミド]-6-O-メチル-3-O-[(R)-3-テトラデカノイルオキシテトラデカノイル]-β-D-グルコピラノシル]-3-[(R)-3-ベンジルオキシテトラデカナミド]-4-O-[(R)-3-ベンジルオキシテトラデカノイル]-3-デオキシ]-D-グリセロ-D-イド-ヘプトネート (XXIV: R¹ = R² = (R)-3-ベンジルオキシテトラデカノイル基, R³ = (R)-3-ドデカノイルオキシテトラデカノイル基, R⁴ = (R)-3-テトラデカノイルオキシテトラデカノイル基, R⁸ = フェニル基, R¹⁰ = メチル基)

6-メチル-2-トリクロロエトキシカルボニルアミノ

体 (化合物XXIII, 189 mg, 0.0930 mmol) について、実施例 2 1 と同様な操作をして、目的化合物XXIVを、融点49.0-50.0 °Cを示す固体化合物として123 mg (収率: 59%) で得た。

IR (KBr) スペクトル: 1736, 1659, 1536, 1493, 1192, 957 cm^{-1}

核磁気共鳴スペクトル (270MHz, CDCl_3) δ : 0.88 (18H, t, $J = 6.3\text{Hz}$), 1.23-1.74 (120H, m), 2.04-2.68 (12H, m), 3.18 (3H, s), 3.18 (1H, broad), 3.40-3.98 (11H, m), 4.34-4.68 (6H, m), 5.04 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 5.12-5.17 (2H, m), 5.31 (1H, dd, $J = 1.3, 9.2\text{Hz}$), 5.43 (1H, t, $J = 9.6\text{Hz}$), 6.35 (1H, d, $J = 7.3\text{Hz}$), 6.50 (1H, d, $J = 9.3\text{Hz}$), 6.83 (1H, s), 7.14-7.42 (30H, m)
質量スペクトル (m/z): FAB マス (ポジティブ) 2280.4871 ($M + \text{Na}$)⁺

【0231】

【実施例 2 3】

2, 6-アンヒドロ- [7-O- {2-デオキシ-4-O-ジフェニルホスホノ-2-O- { (R) -3-ドデカノイルオキシテトラデカナミド} -3-O- { (R) -3-テトラデカノイルオキシテトラデカノイル} - β -D-グルコピラノシル} -3-デオキシ-3- { (R) -3-ヒドロキシテトラデカナミド} -4-O- { (R) -3-ヒドロキシテトラデカノイル} -D-グリセロ-D-イド-ヘプトネート (XXV: $R^1 = R^2 = (R) -3$ -ヒドロキシテトラデカノイル基, $R^3 = (R) -3$ -ドデカノイルオキシテトラデカノイル基, $R^4 = (R) -3$ -テトラデカノイルオキシテトラデカノイル基, $R^5 =$ 水素原子, $R^6 =$ フェニル基)

実施例 2 1 の化合物である1-ジフェニルメチルカルボキシレート体 (XXIV, 73.4mg, 0.0308mmol) の酢酸エチル (3 ml) 溶液に水酸化パラジウム-炭素 (73.6mg) を加えて、水素雰囲気下、25°Cで15時間激しく攪拌後、濾過した。この濾液を減圧下濃縮し、得られた残渣を薄層クロマトグラフィーにより精製し、目的化合物XXVを、融点153.0-154.0 °Cを示す固体化合物として33.5 mg (収率: 57%) で得た。

【0232】 IR (KBr) スペクトル: 3372, 1736, 1664, 1536, 1490, 1467, 1189 cm^{-1}

核磁気共鳴スペクトル (270MHz, CDCl_3) δ : 0.88 (18H, t, $J = 6.5\text{Hz}$), 1.20-1.68 (120H, m), 2.17 (2H, t, $J = 7.6\text{Hz}$), 2.23-2.52 (10H, m), 3.51-3.59 (3H, m), 3.73-4.55 (15H, m), 4.76 (1H, q, $J = 9.2\text{Hz}$), 4.93 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 5.10-5.17 (2H, m), 5.31 (1H, t, $J = 9.6\text{Hz}$), 5.47 (1H, t, $J = 9.7\text{Hz}$), 6.68 (1H, m), 7.12-7.36 (10

H, m)

質量スペクトル (m/z): FAB マス (ポジティブ) 1920.2963 ($M + \text{Na}$)⁺

【0233】

【実施例 2 4】

2, 6-アンヒドロ- [7-O- {2-デオキシ-4-O-ジフェニルホスホノ-2-O- { (R) -3-ドデカノイルオキシテトラデカナミド} -6-O-メチル-3-O- { (R) -3-テトラデカノイルオキシテトラデカノイル} - β -D-グルコピラノシル} -3-デオキシ-3- { (R) -3-ヒドロキシテトラデカナミド} -4-O- { (R) -3-ヒドロキシテトラデカノイル} -D-グリセロ-D-イド-ヘプトネート (XXV: $R^1 = R^2 = (R) -3$ -ヒドロキシテトラデカノイル基, $R^3 = (R) -3$ -ドデカノイルオキシテトラデカノイル基, $R^4 = (R) -3$ -テトラデカノイルオキシテトラデカノイル基, $R^5 =$ フェニル基, $R^6 =$ メチル基)

実施例 2 2 の化合物である1-ジフェニルメチルカルボキシレート体 (化合物XXIV, 96.0mg, 0.0425mmol) のテトラヒドロフラン (3 ml) 溶液に10%パラジウム-炭素 (93.0 mg) を加えて、水素雰囲気下、25°Cで8時間激しく攪拌後、濾過した。この濾液を減圧下濃縮し、得られた残渣を薄層クロマトグラフィーにより精製し、目的化合物XXVを、融点75.0-76.0 °Cを示す固体化合物として27.7mg (収率: 34%) で得た。

【0234】 IR (KBr) スペクトル: 3350, 1736, 1190, 1025, 960 cm^{-1}

核磁気共鳴スペクトル (270MHz, CDCl_3) δ : 0.88 (18H, t, $J = 6.5\text{Hz}$), 1.14-1.60 (120H, m), 2.17-2.51 (12H, m), 3.21 (3H, s), 3.24-4.17 (16H, m), 4.47-4.54 (2H, m), 4.71 (1H, q, $J = 9.3\text{Hz}$), 4.93 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 5.10-5.19 (2H, m), 5.35-5.42 (2H, m), 6.47-6.53 (1H, m), 7.15-7.36 (10H, m)

質量スペクトル (m/z): FAB マス (ポジティブ) 1934.3162 ($M + \text{Na}$)⁺

【0235】

【実施例 2 5】

2, 6-アンヒドロ- [7-O- {2-デオキシ-2-O- { (R) -3-ドデカノイルオキシテトラデカナミド} -4-O-ホスホノ-3-O- { (R) -3-テトラデカノイルオキシテトラデカノイル} - β -D-グルコピラノシル} -3-デオキシ-3- { (R) -3-ヒドロキシテトラデカナミド} -4-O- { (R) -3-ヒドロキシテトラデカノイル} -D-グリセロ-D-イド-ヘプトニン酸 (I: $R^1 = R^2 = (R) -3$ -ヒドロキシテトラデカノイル基, $R^3 = (R) -3$ -ドデカノイルオキシテトラデカノイル基, $R^4 = (R) -3$ -テトラデカノイルオキシテトラデカノイル基, $R^5 =$ 水素原子, 例示化合物No. 74)

実施例 23 の化合物であるジフェニルホスフェート体 (化合物 XXV, 32.3 mg, 0.0170 mmol) のテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液に酸化白金 (II) (32.0 mg) を加えて、水素雰囲気下に、25℃で18時間激しく攪拌後、濾過した。この濾液を減圧下濃縮し、得られた残渣を薄層クロマトグラフィー (クロロホルム：エタノール：酢酸：水＝8：5：1：1) により精製し、更に以下の操作により混入するシリカゲルを除去した。すなわち、得られた混合物を4 ml の0.1N塩酸に懸濁し、更にクロロホルム5 ml、メタノール10 ml を加えて、溶解する。この溶液にクロロホルム5 ml、0.1N塩酸5 ml を加え

元素分析値：C₉₅H₁₇₇N₂₀O₂₃P (分子量：1746.42)

計算値 (%) C 65.34 H 10.60 N 1.60

分析値 (%) C 64.16 H 9.61 N 1.65

【0237】

【実施例 26】

2、6-アンヒドロ-〔7-〔-2-デオキシ-2-O-〔(R)-3-ドデカノイルオキシテトラデカナミド〕-6-O-メチル-4-O-ホスホノ-3-O-〔(R)-3-テトラデカノイルオキシテトラデカノイル〕-β-D-グルコピラノシル〕-3-デオキシ-3-〔(R)-3-ヒドロキシテトラデカナミド〕-4-O-〔(R)-3-ヒドロキシテトラデカノイル〕-D-グリセロ-D-イド-ヘプトニン酸 (I: R¹ = R² = (R)-3-ヒドロキシテトラデカノイル基、R³ = (R)-3-ドデカノイルオキシテトラデカノイル基、R⁴ = (R)-3-テトラデカノイルオキシテトラデカノイル基、R⁵ = メチル基、例示化合物 No. 30)

実施例 24 の化合物であるジフェニルホスフェート体 (化合物 XXV, 17.3mg, 0.00904mmol) について実施例 25 と同様な操作を行なうことにより、目的化合物 I を、融点167-170℃(dec.)を示す固体化合物として7.8mg (収率：49%) で得た。

【0238】IR (KBr) スペクトル：3351, 1734, 1664, 1538, 1468, 1162cm⁻¹

核磁気共鳴スペクトル (270MHz, CDCl₃) δ：0.88 (18H, t, J = 6.5Hz), 1.20-1.65 (120H, m), 2.16-2.76 (12H, m), 3.35-5.38 (27H, m, 3Hを含む, s at 3.41 ppm)

質量スペクトル (m/z)：FAB マス (ポジティブ) 178.2542 (M + Na)⁺

【0239】

【実施例 27】

ジフェニルメチル 2、6-アンヒドロ-〔7-O-〔2-アセタミド-2-デオキシ-4-O-ジフェニルホスホノ-6-O-メチル-3-O-〔(R)-3-テトラデカノイルオキシテトラデカノイル〕-β-D-グルコピラノシル〕-3-〔(R)-3-ベンジルオキシテトラデカナミド〕-4-O-〔(R)-3-ベンジルオキシテトラデカノイル〕-3-デオキシ〕-D-グリ

と二層に分離するのでクロロホルム層を分取する。クロロホルムを減圧下留去し、目的化合物 I を、融点155.0-156.0℃を示す固体化合物として15.5 mg (収率：52%) で得た。

【0236】IR (KBr) スペクトル：3350, 1735, 1663, 1538, 1467, 1174, 1080cm⁻¹

核磁気共鳴スペクトル (270MHz, CDCl₃) δ：0.88 (18H, t, J = 6.4Hz), 1.16-1.68 (120H, m), 2.25-2.70 (12H, m), 3.40-4.74 (13H, m), 5.11-5.35 (4H,

質量スペクトル (m/z)：FAB マス (ネガティブ) 174.24015 (M-H)⁻

セロ-D-イド-ヘプトニトネート (XXIV: R¹ = R² = (R)-3-ベンジルオキシテトラデカノイル基、R³ = アセチル基、R⁴ = (R)-3-テトラデカノイルオキシテトラデカノイル基、R⁵ = フェニル基、R⁶ = メチル基)

実施例 20 の化合物である6-メチル-2-トリクロロエトキシカルボニルアミノ体 (化合物 XXIII, 23.3 mg, 0.0115 mmol) の酢酸 (1 ml) 溶液に亜鉛粉末147 mgを加えて、2時間激しく攪拌する。溶液をセライト濾過し、溶媒を減圧下留去する。引き続きメチレンクロリド3 mlを加え、室温で攪拌下、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (WSCl·HCl, 4.8 mg, 0.025 mmol) を加える。16時間後、溶媒を減圧下留去し、薄層クロマトグラフィーにより精製し、目的化合物 XXIV を、融点71.5-72.5℃を示す固体化合物として15.9 mg (収率：75%) で得た。

【0240】IR (KBr) スペクトル：3339, 1742, 1654, 1198, 1105, 1056, 956 cm⁻¹

核磁気共鳴スペクトル (270MHz, CDCl₃) δ：0.88 (12H, t, J = 6.4Hz), 1.11-1.78 (82H, m), 1.87 (3H, s), 2.14-2.65 (8H, m), 3.21 (3H, s), 3.35-3.52 (4H, m), 3.58-4.05 (6H, m), 4.36 (2H, d, J = 1.9Hz), 4.40-4.72 (6H, m), 5.10-5.19 (1H, m), 5.22 (1H, d, J = 8.2Hz), 5.30 (1H, dd, J = 9.3, 10.5Hz), 5.46 (1H, dd, J = 9.4, 10.0Hz), 6.41 (1H, d, J = 7.1Hz), 6.52 (1H, d, J = 9.0Hz), 6.82 (1H, s), 7.13-7.39 (30H, m)

質量スペクトル (m/z)：FAB マス (ポジティブ) 191.41450 (M+Na)⁺

【0241】

【実施例 28】

2、6-アンヒドロ-〔7-O-〔2-アセタミド-2-デオキシ-4-O-ジフェニルホスホノ-6-O-メチル-3-O-〔(R)-3-テトラデカノイルオキシテトラデカノイル〕-β-D-グルコピラノシル〕-3-デオキシ-3-〔(R)-3-ヒドロキシテトラデカナミド〕-4-O-〔(R)-3-ヒドロキシテトラ

カノイル] -D-グリセロ-D-イド-ヘプトニン酸
(XXV: $R^1 = R^2 = (R) - 3\text{-ヒドロキシテトラデカノイル基}$, $R^3 = \text{アセチル基}$, $R^4 = (R) - 3\text{-テトラデカノイルオキシテトラデカノイル基}$, $R^5 = \text{メチル基}$, $R^6 = \text{フェニル基}$)

実施例 27 の化合物である 1- ジフェニルメチルカルボキシレート体 (化合物 XXIV, 14.6 mg, 0.00789 mmol の酢酸エチル (3 ml) 溶液に水酸化パラジウム-炭素 (15.2 mg) を加えて、水素雰囲気下に、25℃で15時間激しく攪拌後、濾過した。この濾液を減圧下濃縮し、得られた残渣を薄層クロマトグラフィーにより精製し、目的化合物 XXV を、融点 109.5-110.5℃を示す固体化合物として 7.7 mg (収率: 63%) で得た。

【0242】 IR (KBr) スペクトル: 3500-3300 (ブロード), 1740, 1655, 1491, 1190 cm^{-1}

核磁気共鳴スペクトル (270MHz, CDCl_3) δ : 0.88 (12H, t, $J = 6.5\text{Hz}$), 1.14-1.59 (78H, m), 1.94 (3H, s), 2.16-2.56 (8H, m), 3.23 (3H, s), 3.44-4.03 (16H, m), 4.16-4.21 (1H, m), 4.48-4.57 (2H, m), 4.73 (1H, q, $J = 9.3\text{Hz}$), 4.97 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 5.04-5.17 (1H, m), 5.33-5.50 (2H, m), 6.45-6.47 (1H, m), 7.14-7.40 (10H, m)

質量スペクトル (m/z): FAB マス (ポジティブ) 1567.9694 ($M + Na$)⁺

【0243】

【実施例 29】

2, 6-アンヒドロ- [7-O- {2-アセタミド-2-デオキシ-6-O-メチル-4-O-ホスホノ-3-O- { (R) -3-テトラデカノイルオキシテトラデカノイル} - β -D-グルコピラノシル} -3-デオキシ-3- { (R) -3-ヒドロキシテトラデカナミド} -4-O- { (R) -3-ヒドロキシテトラデカノイル} -D-グリセロ-D-イド-ヘプトニン酸 (I: $R^1 = R^2 = (R) - 3\text{-ヒドロキシテトラデカノイル基}$, $R^3 = \text{アセチル基}$, $R^4 = (R) - 3\text{-テトラデカノイルオキシテトラデカノイル基}$, $R^5 = \text{メチル基}$; 例示化合

物 No. 13)

ジフェニルホスフェート体 (化合物 XXV, 7.0 mg, 0.0045 mmol) について実施例 25 と同様な操作を行なうことにより、目的化合物 I を、融点 152-153℃ (分解) を示す固体化合物として 6.3mg (収率: 定量的) で得た。

【0244】 IR (KBr) スペクトル: 3362, 1737, 1665, 1538, 1378, 1172, 1111 cm^{-1}

核磁気共鳴スペクトル (270MHz, CDCl_3) δ : 0.88 (12H, t, $J = 6.2\text{Hz}$), 1.11-1.64 (82H, m), 2.17-2.65 (11H, m), 3.07-5.10 (28H, m)

質量スペクトル (m/z): FAB マス (ポジティブ) 1415.9036 ($M + Na$)⁺

【0245】

【試験例 30】

マクロファージ活性化試験

ヒト単球系細胞株 U937 を用いて、in vitro で TNF α を産生させた。産生された TNF α はジェンザイム (Genzyme) 社の ELISA KIT により定量した。評価方法は、Daniel-Issakani らの方法 (ジャーナルオブバイオロジカルケミストリー、第 264 巻 20240-20247 頁 (1989年)、[J. Biol. Chem., 264, 20240-20247 (1989)]) により行った。10 ng/ml の LPS (リポポリサッカライド) により、6 時間の間に U937 細胞 105 個につき約 1ng の TNF α が産生された (標準産生量: 100% とする)。

【0246】マクロファージ活性化試験 (アゴニスト試験) については、LPS 非存在下、実施例化合物による TNF α の産生量が標準産生量の 50% に達する濃度を求め、ED₅₀ として表した。

【0247】各化合物の細胞毒性については、実施例化合物存在下での 6 時間後の U937 細胞の細胞生存率 (cell viability) を MTT 法により測定し、化合物非存在下での細胞生存率 (cell viability) の 50% に抑制する濃度を CC₅₀ で表し、表 2 に示した。

【0248】

【表 2】

実施例化合物 No. (例示化合物 No.)	ED ₅₀ (mM)	CC ₅₀ (mM)	CC ₅₀ /ED ₅₀
25 (74)	0.173	>50	>290
26 (30)	0.0237	>50	>2100

【0249】

【試験例 31】

マクロファージ活性抑制試験 (アンタゴニスト試験)

LPS 10 ng/ml 存在下、実施例化合物存在下での TNF α の産生量を標準産生量の 50% に抑制する濃度を求め、ED₅₀% として表わした。

【0250】各化合物の細胞毒性については、実施例各

化合物存在下での 6 時間後の J774.1 細胞の細胞生存率 (Cell Viability) を MTT 法により測定し、化合物非存在下での細胞生存率 (Cell Viability) の 50% に抑制する濃度を IC₅₀ で表し、表 3 に示した。

【0251】

【表 3】

実施例化合物No. (例示化合物No.)	ED ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)	ED ₅₀ /IC ₅₀
29 (13)	<0.5	>5×10 ⁴	>10 ⁵

【0252】

【発明の効果】本願発明のリピッドA1位カルボン酸誘導体は、有意なマクロファージ活性化作用を示し、免疫賦活剤又は抗腫瘍剤として極めて有用であり、また、有

意なマクロファージ活性抑制作用も示し、抗炎症剤、抗自己免疫疾患剤又は抗敗血症剤として極めて有用である。

フロントページの続き

(72)発明者 西島 正弘
神奈川県川崎市宮前区宮前平1-4-29-
A-101